

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 6 2011
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ (2008) – 0,152

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.м.н., профессор Максимов В.Ю.
к.м.н. Стукова Н.Ю.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8412)-56-17-69
e-mail: edition@rae.ru

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

Подписано в печать 01.04.2011

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

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Сватковская С.В.

Усл. печ. л. 29,75.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2011/06
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2011

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бесмельцев 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 Казимилова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
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.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)

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.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Беляев В.Л. (Санкт-Петербург)
д.т.н., профессор Бичурин М.И.
(Великий Новгород)
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 Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Крупенин В.Л. (Москва)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Петров М.Н. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)

Экономические науки

д.э.н., профессор Калюжнова Н.Я. (Иркутск)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)

Химические науки

д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 6 2011
Scientific journal

The journal is based in 2003

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

EDITOR

Ledvanov Mikhail

Senior Director and Publisher

Bizenkova Maria

EDITORIAL BOARD***Medical sciences***

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gor'kova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Moldavskaya A.A. (Astrakhan)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terent'ev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novgorod)
Beliaev V.L. (St. Petersburg)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Vazhenin A.N. (Lower Novgorod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Koryachkina S.J. (Orel)
Krupenin V.L. (Moscow)
Litvinova E.V. (Orel)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Petrov M.N. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Il'mushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Economic sciences

Kalyuzhnova N.Y. (Irkutsk)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

Chemical sciences

Poleschuk O.H. (Tomsk)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ЛЕЙОМИОСАРКОМА ТЕЛА МАТКИ С БОЛЬШИМ КОЛИЧЕСТВОМ МНОГОЯДЕРНЫХ КЛЕТОК: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРОГНОЗ И ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ <i>Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Круглова Н.М., Лазарев А.Ф.</i>	13
МАКРОАНАТОМИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИТЕЛЕЙ Г. МАГАДАНА <i>Агеенко К.И., Горбачев А.Л., Шуберт Э.Е.</i>	18
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ <i>Ахметова К.К., Кильдебекоева Р.Н., Мингазова Л.Р.</i>	23
ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕЛЕЗОПОРФИРИНОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ НЕКОТОРЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЯХ КРОВИ <i>Байтаева Д.А., Бессмельцев С.С.</i>	26
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ДОСТОВЕРНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, СЕРОПОЗИТИВНЫХ И СЕРОНЕГАТИВНЫХ ПО НАЛИЧИЮ АНТИТЕЛ К BORRELIA BURGDORFERI В КРОВИ <i>Баранова Н.С., Спириун Н.Н., Фадеева О.А., Шитова Е.Г., Степанов И.О.</i>	32
ЭНТЕРАЛЬНАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ <i>Борукаева И.Х.</i>	36
НЕПРЕРЫВНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ <i>Бышевский А.Ш., Рудзевич А.Ю.</i>	42
РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА, ОСНОВАННОГО НА ПРИМЕНЕНИИ ГИДРОПРЕССИВНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИИ В КОМПЛЕКСЕ С ТРАДИЦИОННЫМ МРТ ИССЛЕДОВАНИЕМ, У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ СТРИКТУРАМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ <i>Горохов А.В., Пархисенко Ю.А.</i>	45
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ <i>Гущин М.Ю., Голованова В.Е., Бархина Т.Г., Польнер С.А.</i>	49
АНТИДЕПРЕССИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ СИМУЛЬТАННОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ГЕРИАТРИИ <i>Дмитриева Т.В., Гурко Г.И.</i>	54
ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФАРКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ <i>Евдокименко А.Н.</i>	57
ВЛИЯНИЕ АУТОГЕННОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕЛЯ В СОЧЕТАНИИ С ВНУТРИКОСТНЫМИ ИНFUЗИЯМИ 0,03% РАСТВОРА НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА НА УРОВЕНЬ БАЗАЛЬНОГО КРОВОТОКА ДЕСНЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ <i>Ефимов Ю.В., Мухаев Х.Х., Стоматов А.В., Ефимова Е.Ю., Ярыгина Е.Н., Иванов П.В.</i>	61
СИНТОПИЯ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА В РАННЕМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА НА РАЗНОПЛОСКОСТНЫХ СРЕЗАХ ПО Н.И. ПИРОГОВУ <i>Железнов Л.М., Щербаков С.М.</i>	64

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕОИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МОНИТОРИНГА ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ И КОНЦЕПЦИЯ ЛАНДШАФТНОЙ ЭКОЛОГИИ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ <i>Жолдошев С.Т., Васикова С.Г., Тойчуев Р.М.</i>	68
ОЦЕНКА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПОВЫШЕННОЙ КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ, ОБЛАДАЮЩИХ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ <i>Землянова М.А., Щербина С.Г., Секирина Н.Н.</i>	74
ВЛИЯНИЕ СТАТУСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТА НА ВИД ФОРМИРУЮЩЕЙСЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ <i>Корсакова Н.В., Паиштаев Н.П., Поздеева Н.А., Сергеева В.Е.</i>	77
ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КАК ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РОДОВ И НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ <i>Котляр Н.Н.</i>	80
СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ АДАПТОГЕНОВ <i>Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Кохан С.Т.</i>	85
К ВОПРОСУ ОБ АНАЛИЗЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА <i>Куницына Н.М., Перельгин К.В., Жиглатова К.И., Гурко Г.И.</i>	89
ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОЛОГИИ ГОЛОСОВОЙ СКЛАДКИ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА <i>Луцай Е.Д.</i>	94
СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ МИОКАРДА КРЫС И ЧИСЛЕННОСТЬ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА И ТРИТЕРПЕНОИДОВ <i>Лушиникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Молодых Н.А., Клиникова М.Г., Молодых О.П.</i>	98
ДИАГНОСТИКА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ <i>Макаренко Т.А., Осин А.Я.</i>	103
НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАПОРом И ЭНКОПРЕЗОМ <i>Малых А.Л., Малых Д.А.</i>	108
РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННОЙ ДИСПЛАСТИЧЕСКОЙ СТИГМАЦИИ <i>Маслова И.С., Курникова И.А., Кузнецова И.А., Зыкина С.А., Климентьева Г.И.</i>	112
ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ЗАКРЫТЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СЕЛЕЗЕНКИ <i>Масляков В.В., Шихмагомедов А.З.</i>	116
МИЛЛИВОЛНОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ <i>Медведев Д.С.</i>	119
ТРОМБОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА <i>Медведев И.Н., Карпова Г.Г.</i>	122
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭНДОТОКСЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ <i>Микуров А.А., Гарбузенко Д.В.</i>	126

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕРЕПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ИМПЛАНТОВ <i>Нестеров А.В., Павлова Т.В., Павлова Л.А. Немыкин О.Н., Бокова Е.Н.</i>	129
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИНАМИЧЕСКИХ ТОРАКОСКОПИЙ <i>Никольский В.И., Логинов С.Н., Баженов М.С.</i>	134
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЕНЕРАТОРНОЙ СПОСОБНОСТИ ПЕЧЕНИ (ПО ЭКСПРЕССИИ К1-67) У БОЛЬНЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ <i>Новак К.Е., Карев В.Е., Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В.</i>	138
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ <i>Пак Т.В., Осин А.Я.</i>	144
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИЦ ОБОЕПЕЧАТНОГО ПРОИЗВОДСТВА <i>Пичугина Н.Н., Елисеев Ю.Ю.</i>	147
ЛОКАЛЬНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ СДВИГИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПОЛЛЮТАНТОВ В КОНТЕКСТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ: АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ <i>Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Башук В.В., Павлова Л.А., Совенко Г.Н., Чижова М.А.</i>	150
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ <i>Сависько А.А., Батюшин М.М., Лебеденко А.А., Семерник О.Е.</i>	154
ПРОТИВОРЕЧИВОСТЬ ПОНЯТИЙ «ЭКЗОДЕРМА» И «ЭНДОДЕРМА» В УЧЕБНИКАХ БОТАНИКИ И ПУТИ ЕЁ ПРЕОДОЛЕНИЯ <i>Созонова Л.И., Соломонова Е.В., Трусов Н.А.</i>	158
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И ГОРОДА ТЮМЕНИ <i>Соловьева С.В., Наймушина А.Г.</i>	162
АНТИРАДИКАЛЬНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ <i>Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А.</i>	166
ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ <i>Ткаченко А.Н., Красавцева Л.В., Горшенин Т.Л., Могила А.И., Сидоренко В.А., Смигельский И.С., Романенков Н.С.</i>	171
РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО ОСТЕОПОРОЗА <i>Трифонова Е.Б.</i>	177
МОРФОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>Ударцев Е.Ю.</i>	182
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА «КАРДИОДОКТОР» НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА, КАК ФАКТОРА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Федоров В.С.</i>	188

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ГЕКСОПРЕНАЛИНА СУЛЬФАТА НА ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ОТВЕТ ЛИМФОЦИТОВ И ПРОДУКЦИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ПРИСУТСТВИИ ТИРОКСИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА ФОСФАТА IN VITRO <i>Шилов Д.Ю., Годовалов А.П., Шилов Ю.И., Юркова Е.В.</i>	192
--	-----

САТУРАЦИЯ КИСЛОРОДА ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ БРОНХОРЕЕЙ: АНАЛИЗ ЛИНЕЙНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ <i>Штейнер М.Л., Жестков А.В., Штейнер С.М.</i>	197
---	-----

Биологические науки

АЛЛЕЛОФОНД ТУВИНСКОЙ КОРОТКОЖИРНОХВОСТОЙ ПОРОДЫ ОВЕЦ ПО НЕКОТОРЫМ ПОЛИМОРФНЫМ СИСТЕМАМ КРОВИ <i>Иргит Р.Ш., Ондар С.Н.</i>	203
---	-----

МИКРОБНАЯ БИОИНДИКАЦИЯ ПОЧВ Г. АЛМАТЫ С ПОМОЩЬЮ КУЛЬТУРЫ AZOTOBACTER <i>Мынбаева Б.Н., Курманбаев А.А., Воронова Н.В.</i>	206
--	-----

КУЛЬТУРАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИДОВ РОДА EREMOTHECIUM S.F.ASHBY ET W.NOWELL <i>Семенова Е.Ф., Шпичка А.И., Моисеева И.Я.</i>	210
--	-----

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У СОБАК ПРИ ДЕМОДЕКОЗЕ <i>Скосырских Л.Н., Столбова О.А.</i>	215
--	-----

Фармацевтические науки

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ НА ОСНОВЕ МИНЕРАЛА БИШОФИТ ЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ <i>Сысуев Б.Б., Митрофанова И.Ю., Степанова Э.Ф.</i>	218
---	-----

Научные обзоры

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ <i>Вовк А.В., Шаназаров Н.А.</i>	222
--	-----

ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА В ЯИЧНИКАХ ПРИ РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ <i>Зенкина В.Г.</i>	227
---	-----

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	231
---------------------------	-----

CONTENTS
Medical sciences

UTERINE LEIOMYOSARCOMA WITH A LARGE NUMBER OF MULTINUCLEATED CELLS: CLINICOPATHOLOGIC AND BIOMOLECULAR CHARACTERISTICS, PROGNOSIS AND CLASSIFICATION PROBLEMS <i>Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Klimatchev V.V., Kruglova N.M., Lazarev A.F.</i>	13
MACROANATOMY OF THYROID GLAND AT THE INHABITANTS OF MAGADAN <i>Ageenko K.I., Gorbachev A.L., Shubert E.E.</i>	18
EFFICACY OF PHOSINOPRIL IN CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY IN PERSONS OF HAZARDOUS OCCUPATIONS <i>Akhmetova K.K., Kildebekova R.N., Mingazova L.R.</i>	23
INFLUENCE OF CHRONIC HEPATITIS C ON THE INDICATORS OF THE IRON PORPHYRIN COMPLEX IN SOME HEREDITARY BLOOD ANOMALIES <i>Baytayeva D.A., Bessmeltsev S.S.</i>	26
THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF PATIENTS WITH DEFINITE MULTIPLE SCLEROSIS WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF BORRELIA BURGENDORFERI ANTIBODIES IN SERUM <i>Baranova N.S., Spirin N.N., Fadeeva O.A., Shipova E.G., Stepanov I.O.</i>	32
ENTERAL OXYGEN THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF THE BRONCHIAL ASTHMA <i>Borukaeva I.H.</i>	36
CONTINUOUS INTRAVASCULAR COAGULATION IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION BEFORE AND AFTER CESAREAN SECTION <i>Bishevsky A.Sh., Rudzevich A.Y.</i>	42
RESULTS OF THE USE DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM BASED ON THE APPLICATION TRADITIONAL MRI STUDIES IN COMPLEX WITH HYDROPRESSIVE MAGNETIC RESONANCE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY IN PATIENTS WITH BENIGN AND MALIGNANT BILIARY STRICTURES <i>Gorohov A.V., Parhisenko Y. A.</i>	45
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES IN BRONCHIAL ASTHMA <i>Guschin M.Yu., Golovanova V.E., Barkhina T.G., Polner S.A.</i>	49
ANTIDEPRESSIVE EFFECTS OF REHABILITATION IN SIMULTANEOUS PATHOLOGY OF BREATHING AND GASTROENTEROLOGICAL ORGANS IN GERIATRICS <i>Dmitrieva T.V., Gurco G.I.</i>	54
PATHOMORPHOLOGY OF CEREBRAL INFARCTIONS AND MAIN FACTORS OF THEIR OCCURRENCE ASSOCIATED WITH ATHEROSCLEROSIS <i>Evdokimenko A.N.</i>	57
INFLUENCE AUTOGENOUS THROMBOCYTOSE GEL IN COMBINATION WITH INTRAOSSEUS INFUSION OF 0,03% SOLUTION NATRIUM HYPOCHLORIDUM ON THE LEVEL OF BASAL GUMS BLOODFLOW AT SURGICAL CURE PATIENTS WITH CHRONICAL PARODONTITIS. <i>Efimov Y.V., Moukhaev Kh. Kh., Stomatov A.V., Efimova E.Y., Yarygina E.N., Ivanov P.V.</i>	61
SYNTOPY HUMAN LUNGS IN EARLY FETAL PERIOD ONTOGENESIS IN SECTION FOR N.I. PIROGOV <i>Zheleznov L.M., Shcherbakov S.M.</i>	64

PROSPECTS OF THE USING GEOINFORMATIVE ENSURING IN MONITORING OF EPIZOOTIC ACTIVITY IN THE NATURAL CENTRES OF ANTHRAX AND CONCEPT OF LANDSCAPE ECOLOGY OF THE INFECTIONS IN THE ENVIRONMENT NIDI <i>Joldoshev S. T., Vasikova S.G., Toychuev R.M.</i>	68
ASSESSING CYTOGENETIC CHANGES IN FERTILE ADULTS EXPOSED TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS HAVING MUTAGENIC ACTIVITY <i>Zemlyanova M.A., Shcherbina S.G., Sekirina N.N.</i>	74
THE INFLUENCE OF DOMINATING PART OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM FOLLOWING THE DIFFERENT TYPES OF SENILE CATARACT FORMATION IN HUMAN <i>Korsakova N.V., Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A., Sergeeva V.E.</i>	77
DISEASES PREGNANT AS RISK FACTORS FOR ADVERSE BIRTH AND HEALTH DISORDERS NOVOROŽDENNY <i>Kotlyar N.N.</i>	80
SPECTRUM OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF PLANT ADAPTOGENS <i>Krivosheeva E.M., Kohan S.T., Fefelova E.V.</i>	85
BOUT ANALYSIS OF QUALITY OF LIFE AND BIOLOGICAL AID IN SENIORS <i>Kunitzyna N.M., Pereygin K.V., Zhiglatova K.I., Gurko G.I.</i>	89
REGULARITIES OF MORPHOLOGY OF THE VOCAL FOLD IN THE PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS <i>Lutsai E.D.</i>	94
STRUCTURAL REORGANIZATION OF THE RAT MYOCARDIUM AND CARDIOMYOCYTE NUMBER UNDER INFLUENCE OF DOXORUBICIN AND TRITERPENOIDS <i>Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Molodykh N.A., Klinnikova M.G., Molodykh O.P.</i>	98
DIAGNOSTICS OF NEURO-PSYCHIC DISORDERS DEPENDING ON MORBIDITY LEVEL IN CHILDREN OF PRE-SCHOOL EDUCATION INSTITUTION <i>Makharenko T.A., Osin A.Ya.</i>	103
VIOLATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CHRONIC CONSTIPATION AND ENCOPRESIS <i>Malykh A.L., Malykh D.A.</i>	108
THE REHABILITATION FORECAST AT PATIENTS WITH A DIABETES MELLITUS AND INCREASED DYSPLASTIC STIGMATION <i>Maslova I.S., Curnicova I.A., Kuznecon., I.A., Zikina S.A., Klimentjeva G.I.</i>	112
THE FACTORS DEFINING THE LETHALITY AT THE CLOSED DAMAGES OF THE LIEN <i>Maslyakov V.V., Shihmagomedov A.Z.</i>	116
THE MILLIMETER THERAPY IN DEPRESSION TREATMENT AT ADVANCED AGE <i>Medvedev D.S.</i>	119
PLATELET ACTIVITY AT HEALTHY CHILDREN YOUNGER SCHOOL AGE <i>Medvedev I.N., Karpova G.G.</i>	122
THE COMPARATIVE ANALYSIS OF LEVEL ENDOTOXEMIA AT PATIENTS OF THE CIRRHOSIS OF THE LIVER WITH THE PORTAL HYPERTENSIA <i>Mikurov A.A., Garbuzenko D.V.</i>	126
FEATURES BONE REGENERATION SKULLS FROM THE USE OF NANOSTRUCTURED IMPLANTS <i>Nesterov A.V., Pavlova T.V., Pavlova L.A., Nemykin O.N., Bokova E.N.</i>	129

TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC EMPYEMA WITH USE OF DYNAMIC THORACOSCOPY <i>Nicol'skiy V.I., Loginov S.N., Bashenov M.S.</i>	134
CHARACTERISTICS OF LIVER REGENERATION ABILITY (BY KI-67 EXPRESSION) OF PATIENTS WITH ADVERSE OUTCOMES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS <i>Novak K.E., Karev V.E., Dunaeva N.V., Esaulenko E.V.</i>	138
FEATURES OF DEVELOPMENT, COURSE AND THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF PRYMORYE REGION <i>Park T.V., Osin A.Y.</i>	144
THE HYGIENIC CHARACTERISTIC OF WORKING CONDITIONS OF WORKING WOMEN OF WALLPAPER MANUFACTURES <i>Pichugina N.N., Eliseev Y.Y.</i>	147
LOCAL AND SYSTEMIC NEYROIMMUNNOENDOKRINNYE SHIFTS UNDER THE INFLUENCE OF POLLUTANTS IN THE CONTEXT OF PREMATURE AGING: ANALYSIS OF PROBLEMS <i>Prashchayeu K.I., Ilnitski A.N., Pavlova T.V., Bashuk V.V., Pavlova L.A., Sovenko G.N., Chizhova M.A.</i>	150
FORECASTING OF RISK OF DEVELOPMENT OF THE UNCONTROLLABLE CURRENT OF THE BRONCHIAL ASTHMA AT CHILDREN <i>Savisko A., Batyushin M., Lebedenko A., Semernik O.</i>	154
THE CONTRADICTORY CONCEPTS «EKZODERM» AND «ENDODERM» IN THE TEXTBOOKS OF BOTANY AND THE WAYS TO OVERCOME IT <i>Sozonova L.I., Solomonova E.V., Trusov N.A.</i>	158
QUALITY OF THE LIFE AS THE MEDICAL AND BIOLOGIC CHARACTERISTIC OF THE STATE OF HEALTH OF INHABITANTS OF THE NORTH OF THE TYUMEN AREA AND THE CITY OF TYUMEN <i>Soloveva S.V., Najmushina A.G.</i>	162
ANTIRADICAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE COMPLEX COMPOUND OF 5-OXY-6-METHYLURACIL WITH AMBER ACID AND ITS EFFICACY UNDER HYPOXIC CONDITIONS <i>Srubilin D.V., Enikeyev D.A., Myshki, V.A.</i>	166
FEATURES OF EXAMINATION AND TREATMENT OF GASTRIC AND DUODENAL ULCERS IN SENIOR PATIENTS <i>Tkachenko A.N., Krasavtseva L.V., Gorshenin T.L., Mogila A.I., Sidorenko V.A., Smigelsky I.S. Romanenkov N.S.</i>	171
THE VALUE OF METABOLIC PROCESSES IN FORMATION OF IMMOBILIZATION-INDUCED OSTEOPOROSIS <i>Trifonova E.B.</i>	177
MORPHOHISTOCHEMICAL ASPECTS OF THE CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRISIS OF MAJOR JOINTS OF LOWER LIMBS <i>Udartsev E.U.</i>	182
ASSESSMENT OF PLANT ANTIOXIDANTS «KARDIODOKTOR» AT HOMOCYSTEINE, AS RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES <i>Fedorov V.S.</i>	188
EFFECT OF BETA-ADRENOCEPTOR AGONIST HEXOPRENALINE SULPHATE ON THE PROLIFERATIVE LYMPHOCYTE RESPONSE AND IMMUNOGLOBULIN PRODUCTION IN THE PRESENCE OF THYROXINE AND DEXAMETHASONE PHOSPHATE IN VITRO <i>Shilov D.Ju., Godovalov A.P., Shilov Ju.I., Yurkova E.V.</i>	192

OXIGEN SATURATION DURING FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHORRHEA: ANALYSIS OF THE LINEAR COMPONENT <i>Shteiner M.L., Zhestkov A.V., Shteiner S.M.</i>	197
---	-----

Biological sciences

ALLELOFOND OF TUVANKOROTKOZHIRNOHVOSTAYABREED OF SHEEP ON THESE SOME POLYMORPHIC BLOOD SYSTEM <i>Irgit R.Sh., Ondar S.N.</i>	203
MICROBIAL BIOINDICATION OF ALMATY CITY'S SOILS BY THE AZOTOBACTER CULTURE <i>Mynbayeva B.N., Kurmanbayev A.A., Voronova N.V.</i>	206
CULTURAL-MORPHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL-BIOCHEMICAL FEATURES OF GENUS EREMOTHECIUM S.F. ASHBY ET W. NOWELL SPECIES <i>Semenova E.F., Shpichka A.I., Moiseeva I.Ya.</i>	210
CHANGE OF BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD AT DOGS AT DEMODECOSIS <i>Skosyrskih L.N., Stolbova O.A.</i>	215

Pharmaceutical sciences

PROSPECTS AND PROBLEMS OF DEVELOPING EFFECTIVE PHARMACEUTICAL FORMS BASED ON MINERAL BISCHOFITE <i>Mitrofanova I.U., Sysuev B.B., Stepanova E.F.</i>	218
---	-----

Scientific reviews

SURGICAL AND CHEMOTHERAPY TREATMENT OF THE OVARIAN CANCER <i>Vovk A.V., Shanazarov N.A.</i>	222
ALUE APOPTOSIS IN OVARIAN TO DEVELOPMENT OF SOME DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM <i>Zenkina V.G.</i>	227
<i>RULES FOR AUTHORS</i>	231

УДК 616.14-006.363.04:577.217.348-03-07-091

**ЛЕЙОМИОСАРКОМА ТЕЛА МАТКИ С БОЛЬШИМ
КОЛИЧЕСТВОМ МНОГОЯДЕРНЫХ КЛЕТОК:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРОГНОЗ И ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ**

Авдалян А.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Круглова Н.М., Лазарев А.Ф.

Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул,

e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru;

Алтайский медицинский университет, Барнаул, e-mail: patholo-gy_agmu@mail.ru

Авторами на материале 198 случаев злокачественных гладкомышечных опухолей тела матки были проанализированы различные гистологические типы лейомиосаркомы (ЛМС). Было выявлено, что в 19,7% случаев ЛМС отмечены структуры, содержащие большое количество многоядерных клеток. Авторы выявили, что такие ЛМС обладали значимо отличными от других типов ЛМС молекулярно-биологическими характеристиками со своими особенностями ангиогенеза и архитектоники сосудов, высокой экспрессией Ki-67, BrdU-метки, p53, амплификацией аргирофильных белков области ядрышковых организаторов, высокими морфоденситометрическими параметрами, метаболической активностью с инверсией «дыхательного ансамбля», высокой активностью фермента – гиразы TopoIIa, чаще негативным рецепторным статусом и частой ядерной транслокацией молекулярного шаперона HSP70, а также вызывали крайне неблагоприятный исход заболевания.

Ключевые слова: лейомиосаркома матки, многоядерные клетки, молекулярно-биологические характеристики

**UTERINE LEIOMYOSARCOMA WITH A LARGE NUMBER OF MULTINUCLEATED
CELLS: CLINICOPATHOLOGIC AND BIOMOLECULAR CHARACTERISTICS,
PROGNOSIS AND CLASSIFICATION PROBLEMS**

Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Klimatchev V.V., Kruglova N.M., Lazarev A.F.

Altai branch of ROSC N.N. Blochin, RAMS, Barnaul, e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru;

Altai medical university, Barnaul, e-mail: pathology_agmu@mail.ru

The authors have analyzed various histological types of the leiomyosarcoma (LMS) on the basis of 198 cases of plain-muscle malignant tumors of the body of uterus. The studies have shown that in 19,7% of LMS cases there were detected structures containing large numbers of multinucleated cells. The authors have discovered that the molecular and biological characteristics of such LMS considerably differed from other LMS types, having their own particularities in angiogenesis and vessels architectonics, high expression of Ki-67, BrdU-marker, p53, amplification of argyrophilous proteins in the areas of nucleolar organizers, high morphodensitometric indices, metabolic activity with inversion of «breathing ensemble», high activity of ferment, gyrase TopoIIa, and predominantly negative receptor status and frequent nuclear translocation of molecular chaperone HSP70 and extremely negative disease outcome.

Keywords: Uterine leiomyosarcoma, multinucleated cells, molecular and biological characteristics

Злокачественные новообразования мягких тканей остаются одним из самых сложных разделов онкологии, как в диагностике, так и прогнозировании течения заболевания [1]. Одной из редких локализаций злокачественных неоплазий этой группы является лейомиосаркома (ЛМС) тела матки, хотя из всех неэпителиальных опухолей она встречается значительно чаще – в 25–60% [2; 3]. В целом, ЛМС составляет 1–1,3% злокачественных новообразований матки [4] и 25–60% сарком матки [5]. При этом ряд авторов считает, что данная опухоль практически нечувствительна к химио- и лучевой терапии [6; 7] и причины остаются неизвестными. Следует отметить, что, с точки зрения гистологических вариантов, опухоли ЛМС – достаточно гетерогенная группа, включающая в себя наиболее часто встречающиеся формы – веретенноклеточный и эпителиоидноклеточный вариан-

ты [8]. В редких случаях выделяют и еще один вариант опухоли – миксоидную [9]. Вместе с тем достаточно часто патолог стелкивается с ЛМС тела матки, одним из компонентов которой являются многоядерные клетки, причем иногда охватывающие значительный объем опухоли. Безусловно, многоядерные клетки в мезенхимальных злокачественных опухолях – явление достаточно частое и может входить в понятие опухолевого полиморфизма, но регулярность встречаемости таких типов опухоли позволяет рассмотреть их отдельно. Однако отсутствие соответствующей рубрики в классификации ВОЗ не позволяло до настоящего времени оценить клинико-морфологические характеристики и особенности экспрессии биомолекулярных маркеров в опухолях такого типа.

Цель исследования, исходя из вышеизложенного, – определить клинико-морфо-

логические и молекулярно-биологические характеристики ЛМС тела матки с большим количеством многоядерных клеток в своем составе и прогноз больных с таким типом неоплазии.

Материалы и методы исследования

В исследование включили 198 лейомиосарком, удаленных по поводу быстрорастущей опухоли тела за период 1996–2008 годов в Алтайском крае. Изучению подвергали образцы опухоли (центр и периферия), исследовали неизмененный миометрий перитуморозной зоны (не более 0,5–1 см от опухоли). С точки зрения клинико-морфологических данных, оценивали состояние репродуктивной функции, возраст больных лейомиосаркомой, размер и локализацию образования, количество неоплазий в теле матки. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, железным гематоксилином по Гейнденгайну, пикрофуксином по Ван-Гизону. Параллельно гистологические срезы окрашивали нитратом серебра по методу Howell W.M. и Black D.A., 1980 в модификации Боброва И.П. и соавт., 2002 для определения активности аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR). Для исследования НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ на замораживающем микротоме готовили срезы толщиной 10–15 мкм, наклеивали на стекло и инкубировали в субстрате соответствующего фермента: НАДН2-диафараза (IUBMB 1.6.99.1), сукцинатдегидрогеназа СДГ (IUBMB 1.3.99.1) и лактатдегидрогеназа ЛДГ (IUBMB 1.1.1.27). Ядра докрашивали 0,1%-м водным раствором нильского голубого. Активность ферментов в гладкомышечных клетках оценивали количественным методом Нарциссова Р.П., основанным на подсчете образованных в клетке видимых гранул формазана, при использовании п-нитротетразолия фиолетового. Микроциркуляторное русло с целью исследования особенностей архитектоники изучали на свежемороженых нефиксированных срезах опухоли толщиной 30–40 мкм, окрашенных на щелочную фосфатазу по Гомори ЩФ (IUBMB 3.1.3.1). Морфоденситометрические особенности клеток опухоли (плоидность и площадь ядер) выявляли на срезах, окрашенных по Фельгену. При определении гистограмм плоидности за эталон 2с принимали малый тканевой лимфоцит. Использовали иммуногистохимический способ с полимерной системой визуализации BioGenex Super Sensitive Polymer-HRP Detection System/DAB. Для дифференциальной диагностики использовали панель, состоящую из виментина, десмина, гладкомышечного актина и CD68, а опухоль считали гладкомышечного гистогенеза при умеренной либо выраженной цитоплазматической позитивной реакции к SMAα. Плотность сосудов микроциркуляторного русла (ПМЦР) оценивали на позитивно окрашенном эндотелии CD31 на 2 мм². Пролиферативную активность оценивали по уровню экспрессии Ki-67 (клон MIB-1), количество клеток в S-фазе оценивали по BrdU-метке: для предобработки использовали раствор BrdU (Sigma B 5002,7 mg/ml saline; Sigma), который вводили в маточную артерию и инкубировали при температуре 37 °C 24 часа. Далее, вместо предобработки 2M HCL и последующим использованием протеазы по Harms G. et al., 1986 мы использовали обработку в цитратном буфере с pH 6.0 в модификации Tang X. et al., 2007 [10]. Оценивали

экспрессию белков-регуляторов апоптоза Bcl-2 (клон МКА 124) и p53 (клон DO-7). Определяли активность фермента-гиразы Topoisomerase IIα (клон Ki-S). Оценивали локализацию молекулярного шаперона HSP70 (клон W27) в клетке и оценивали рецепторный статус неоплазии по экспрессии рецепторов прогестерона (клон PgR636) и эстрогена α (1D5) по методике согласно ER/PR pharmDx. Оценивали экспрессию коллагена общего типа. Для оценки полученных результатов использовали компьютерный анализатор с программой Image Tool 3.0 и Image J в автоматическом и ручном режимах просчета – количество коллагена в процентном соотношении, площадь и плоидность и количество аргирофильных гранул в ядре клетки (кариоплазматический и нуклеолярные кластеры). Прогноз оценивали, исследуя 10-летнюю выживаемость по Каплан-Мейеру, проводили многофакторный регрессионный анализ по Коксу. Статистическую обработку проводили при помощи программы Statistica 6.0, корреляцию определяли по Пирсону.

Результаты исследования и их обсуждение

Лейомиосаркома с большим количеством многоядерных клеток (ЛМСБКМ) наиболее часто выглядела как веретенклеточная гладкомышечная опухоль со всеми светооптическими признаками злокачественности и с широкими полями многоядерных клеток, занимающих не менее 10% от общих структур (рис. 1). В случаях с высокой степенью опухолевой анаплазии на светооптическом уровне такие компоненты опухоли было невозможно отличить от фиброзной гистиоциомы либо гигантоклеточной опухоли, что требовало ИГХ диагностики с, как правило, отрицательной реакцией к CD68 и позитивной к SMA (рис. 2, 3). Реже такие структуры встретились нам в эпителиоидных ЛМС тела матки. Поскольку неоплазия с такого типа структурами в большей степени регистрировалась в веретенклеточных саркомах, то в последующем сравнение параметров проводили именно с ней. Веретенклеточная лейомиосаркома (ЛМСВ) встретилась нам в 57,6% случаев, а ЛМСБКМ – в 19,7% случаев, что было относительно частым показателем. Средний возраст больных ЛМСВ составил $52,3 \pm 0,9$, а ЛМСБКМ – $54,2 \pm 1,6$, различия статистически незначимы. В 52,7% случаев больные с ЛМСВ были менопаузального возраста, а ЛМСБКМ в период менопаузы была отмечена в 46,1%, что также было сопоставимо. Не было выявлено отличий и в размере неоплазии. Локализация также не имела особенностей при опухолях обоого типа.

Наибольшие различия были выявлены при исследовании биомолекулярных характеристик неоплазии. Избыточная продукция внеклеточного матрикса в виде коллагена общего типа при ЛМСВ была характерна для $5,3\% \pm 2,5$ случаев, а для ЛМСБКМ – в $23,2\% \pm 6,7$ случаев, $p \leq 0,05$.

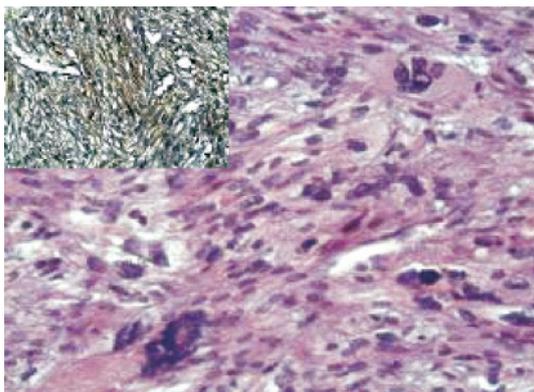


Рис. 1. Лейомиосаркома с большим количеством многоядерных клеток, степень злокачественности G1. Окраска гематоксилин и эозин; ув. x200; в левом верхнем углу позитивная иммуногистохимическая реакция к SMA

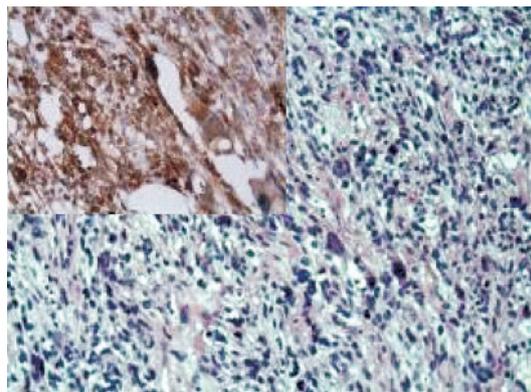


Рис. 2. Лейомиосаркома с большим количеством многоядерных клеток, степень злокачественности G2. Окраска гематоксилин и эозин; ув. x100; в левом верхнем углу позитивная иммуногистохимическая реакция к SMA

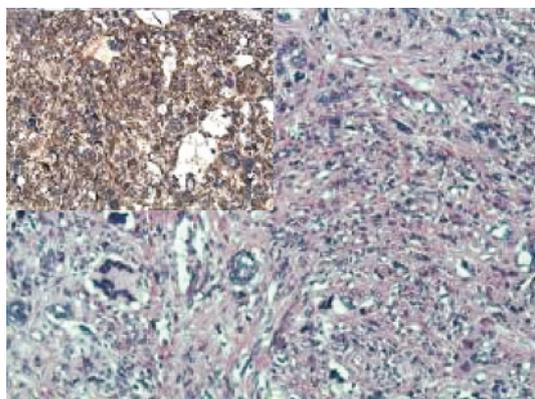


Рис. 3. Лейомиосаркома с большим количеством многоядерных клеток, степень злокачественности G3. Сложно дифференцировать с фиброзной гистиоцитомой. Окраска гематоксилин и эозин; ув. x200; в левом верхнем углу позитивная иммуногистохимическая реакция к SMA

Практически в $69,2\% \pm 9$ случаев ЛМСБКМ характеризовалась небольшим содержанием коллагена. Метаболическая активность ЛМСБКМ по уровню общего метаболизма была значимо выше, чем в саркомах другого типа, и составила $173,3 \pm 5,6$ гранулы НАДН2-диафоразы, причем за счет усиления обоих типов метаболизма с усилением ЛДГ и СДГ (инверсия метаболического профиля). При исследовании микроциркуляторного русла, по данным контрастного компьютерного анализа, ЛМСБКМ характеризовались интенсивным окрашиванием эндотелия сосудов на щелочную фосфатазу и наличием множества истинных капиллярных – сосудисто петель вне зон некроза. Кроме того, в большинстве случаев отме-

чали незавершенность строения некоторых петель и большое количество растущих новообразованных капилляров в зоне свободной от некротических изменений. Простая веретенчатая ЛМС была с более завершенным ангиогенезом с преобладанием сосудов модульного типа и небольшим количеством петель и анастомозов. ПМЦР ЛМСБКМ составила $71,4 \pm 2,1$ на 2 мм^2 , а при ЛМСВ ПМЦР была значимо меньше – $60,4 \pm 1,9$. При анализе морфоденситометрических характеристик образований обоих типов были получены данные, показывающие значимые различия: при веретенчатой ЛМС площадь ядер была $82,2 \pm 1,9 \text{ мкм}^2$, а плоидность – $8,6с \pm 0,2$. В то же время параметры ЛМСБКМ были значимо выше – площадь ядер была $108,7 \pm 6,5 \text{ мкм}^2$, а плоидность – $12,4с \pm 0,7$. Количество AgNOR также было значимо выше в ЛМСБКМ, чем в ЛМСВ ($30,5 \pm 4,1$ и $19,8 \pm 0,7$ соответственно) за счет обоих типов кластеров гранул. Пролиферативная активность имела отличия с большим индексом Ki-67 в ЛМСВ ($24,6\% \pm 2,5$ и $16,5\% \pm 2,1$ соответственно). Вместе с тем количество клеток с гиперэкспрессией белка было выше в ЛМСБКМ ($60,2\% \pm 3,2$ и $45,7\% \pm 2,2$ соотв.). Количество клеток в S-фазе цикла по данным BrdU-метки, было выше в ЛМСБКМ ($6,8\% \pm 0,1$ и $4,9\% \pm 0,07$ соответственно). Активность Vcl-2 была практически одинаковой при всех гистологических типах ЛМС и варьировала от 78 до 81%. Вместе с тем степень экспрессии значимо варьировала и при ЛМСВ низкую степень отмечали в $21,4\% \pm 4,4$, а при ЛМСБКМ всего в $9,1\% \pm 5$ ($p \leq 0,05$). Активность белка-активатора апоптоза p53 так же, как и Vcl-2, значимо не различа-

Сравнительные молекулярно-биологические характеристики лейомиосаркомы тела матки и 10-летняя выживаемость при гистологической форме веретенчатой лейомиосаркомы и с большим количеством многоядерных клеток

Исследуемый маркер		Тип опухоли		Различия (p)
		ЛМСВ	ЛМСБКМ	
ВКМ (+++)		5,3% ± 2,5*	23,2% ± 6,7	p = 0,0002
Метаболизм	НАДН2	140,5 ± 3,1*	173,3 ± 5,6	p = 0,02
	СДГ	57,9 ± 1,9*	69,6 ± 2,5	
	ЛДГ	29,5 ± 1,1*	34,8 ± 2,7	
ПМЦР (CD31)		60,4 ± 1,9*	71,4 ± 2,1	p = 0,003
Морфо денситометрия	Площадь (мкм ²)	82,2 ± 1,9*	108,7 ± 6,5	p = 0,004
	Плоидность (с)	8,6с ± 0,2*	12,4 ± 0,7	
AgNOR (нуклеоларный кластер)		19,8 ± 0,7*	30,5 ± 4,1	p = 0,0006
Ki-67		16,5% ± 2,1*	24,6% ± 2,5	p = 0,01
BrdU-метка		4,9% ± 0,07*	6,8% ± 0,1	p = 0,04
Bcl-2		21,4% ± 4,4*	9,1% ± 5	p = 0,00002
p53		20% ± 3,4	28,5% ± 5,2	p = 0,05
Топоизомеразы IIα		13,1% ± 2,6*	23,1% ± 2,9	p = 0,0008
Транслокация HSP70		50% ± 10,2	42,4% ± 7,4	p = 0,2
Рецепторный статус		52,6% ± 4,6*	38,4% ± 8,1	p = 0,01
10-летняя выживаемость		66,7% ± 6,4*	9,1% ± 5	p = 0,0000001

Примечание: знаком * отмечены значимые различия при $p \leq 0,05$.

лась между гистологическими вариантами ЛМС, но степень экспрессии также была сопоставима при различных типах ЛМС. Активность и степень экспрессии фермента-гиразы ТопоIIα была значимо выше при ЛМСБКМ, чем при ЛМСВ – 23,1% ± 2,9 и 13,1% ± 2,6 соответственно по уровню активности. Клеток с выраженной степенью экспрессии фермента было также больше при ЛМСБКМ – 61,5% ± 8,9 и 37,2% ± 4,9 соотв. Активность и ядерная транслокация

HSP70 не были связаны с гистологическим типом саркомы. Веретенчатая ЛМС была чаще позитивнее по отношению к рецепторам прогестерона и эстрогена, чем ЛМСБКМ – 52,6% ± 4,6 и 38,4% ± 8,1. Анализ выживаемости показал, что в группах ЛМС всех типов стадии I–II прогноз был наиболее неблагоприятен при ЛМСБКМ – до 10 лет дожили 9,1% ± 5 больных, а при ЛМСВ – 66,7% ± 6,4, что было значимо лучшим показателем (таблица, рис. 4).

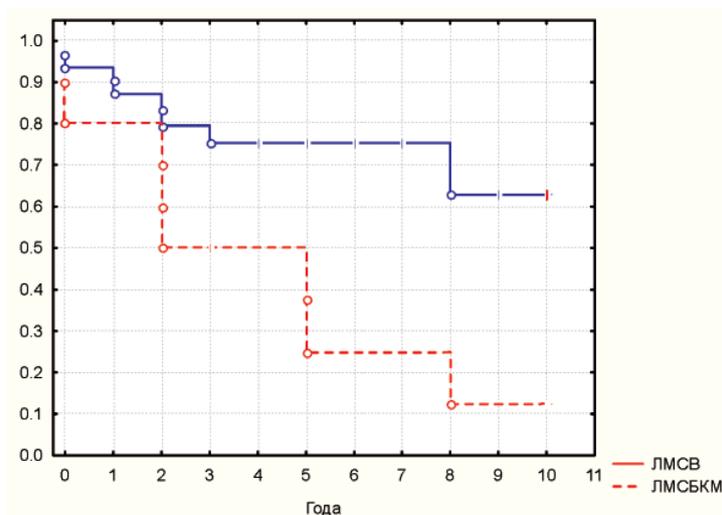


Рис. 4. Зависимость кумулятивной выживаемости от гистологического типа по Каплан-Мейеру

Заключение. Таким образом, полученные результаты в виде значимых отличий в патоморфологических и молекулярно-биологических параметрах лейомиосаркомы с большим количеством многоядерных клеток и значимо неблагоприятным прогнозом по отношению к другим типам гладкомышечных злокачественных неоплазий этой локализации требуют отдельной констатации в патологанатомическом заключении и в целом могут позволить выделить этот тип лейомиосаркомы в отдельную классификационную рубрику.

Список литературы

1. Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, №4. – С. 231–236.
2. Norris H.J., Zaloudek C.J. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Blaustein A. editor. Pathology of the female genital tract. 2nd ed. New York. Springer – Verlag Books; 1982. – P. 352–392.
3. Harry V.N., Narayansingh G.V., Parkin D.E. Uterine leiomyosarcomas: a review of the diagnostic and therapeutic pitfalls // Obstet. and Gynecol. – 2007. – №9. – P. 88–94.
4. Giuntoli R.L., Metzinger D.S., DiMarco C.S., Cha S.S., Sloan J.A., Keeney G.L., Goustaut B.S. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy // Gynecol. oncol. – 2003. – Vol. 89, №3. – P. 460 – 469.
5. Robboy J., Bentley C., Butnor K, Anderson C. Pathology and Pathophysiology of Uterine Smooth-Muscle Tumors // *En. Health Perspectives Suppl.* – 2000. – Vol. 108, №S5. – P. 779–784.
6. Dinh T.A., Oliva E.A., Fuller A.F., Lee H., Goodman A. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Result from a 10-year experience (1990 – 1999) at the Massachusetts General Hospital // *Gynecol. Oncol.* – 2004. – Vol. 92, №2. – P. 648–652.
7. Ghaemmaghami F., Zarchi M.K., Gilani M.M., Mousavi A., Behtash N., Chasemi M. Uterine sarcoma: clinicopathological characteristics, treatment and outcome in Iran // *Asian pacific J. cancer prev.* – 2008. – №9. – P. 421–426.
8. Silva E.C., Bodurka D.C., Scouros M.A., Ayala A.A. uterine leiomyosarcoma that became positive for HMB45 in the metastasis // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2005. – №1. –P. 43–45.
9. Vigone A., Giana M., Surico D., Leutner M., Surico N. Massive myxoid leiomyosarcoma of the uterus // *Int. Gynecol. Cancer.* – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 564–567.
10. Tang X., Douglas L. Fal., Li X., Lane T., Luskin M.B. Antigen-Retrieval Procedure for Bromodeoxyuridine Immunolabeling with Concurrent Labeling of Nuclear DNA and Antigens Damaged by HCl Pretreatment // *J. of Neuroscience.* – 2007. – Vol. 27(22). – P. 5837–5844.

Рецензенты:

Лепилов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул;

Талалаев С.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

УДК 611.441 : 571.65

МАКРОАНАТОМИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖИТЕЛЕЙ Г. МАГАДАНА

Агеенко К.И., Горбачев А.Л., Шуберт Э.Е.

ГОУ «Северо-Восточный государственный университет», Магадан, e-mail: gor000@mail.ru

На базе судебно-медицинского секционного материала исследованы макроанатомические показатели щитовидной железы у мужчин и женщин г. Магадана. Изучены половые, возрастные и региональные особенности линейных размеров, массы, объема железы. Показана зависимость макроанатомии щитовидной железы от пола, возраста. Анализ данных подтвердил наличие эндемического зоба на территории Магаданского региона.

Ключевые слова: жители Магадана, щитовидная железа, морфология

MACROANATOMY OF THYROID GLAND AT THE INHABITANTS OF MAGADAN

Ageenko K.I., Gorbachev A.L., Shubert E.E.

North-Eastern State University, Magadan, e-mail: gor000@mail.ru

Macroanatomic indices of thyroid gland at the inhabitants of Magadan have been studied on the basis of medical-jurisprudence sectional material. Also the study of sex, age and regional peculiarities of linear size, mass and volume of the gland has been undertaken. The dependence of macroanatomy of thyroid gland on sex and age is clearly shown. The analysis of the data has stated the availability of endemic goiter on the territory of Magadan region.

Keywords: inhabitants of Magadan, thyroid gland, morphology

Север оказывает на человека многоплановое экстремальное воздействие, приводящее к синдрому полярного напряжения. Из органов эндокринной системы, поддерживающей гомеостаз человека в условиях Севера, одно из центральных мест отводится щитовидной железе (ЩЖ). У жителей северных регионов наблюдается активация тиреоидной функции, тесно связанная с комплексным воздействием североспецифических факторов: холодowymi нагрузками, контрастной фотопериодикой, дисбалансом микроэлементов и др. [10, 7].

Макро- и микроанатомия ЩЖ имеет определенную специфику у жителей различных природно-климатических регионов, в связи с чем ЩЖ считают маркером экологического благополучия [6], и введено понятие региональной нормы морфологии ЩЖ [2, 3, 10].

Одним из интегрированных макроанатомических показателей функции ЩЖ является масса – переменный показатель, зависимый от пола, возраста, являющийся чувствительным морфофункциональным индикатором состояния внутренней и внешней среды [4, 9]. Закономерное изменение массы в онтогенезе позволяет выявить этапы возрастной эволюции органа у жителей определенного региона и является основанием для его причисления к территории зобной эндемии [6].

Считается, что в норме половые и возрастные различия массы ЩЖ невелики, а

межпопуляционная и экологически обусловленная дифференцировка – весьма существенна. С этих позиций, весовые параметры органа могут отражать особенности природно-экологического окружения. Предыдущий анализ морфологии ЩЖ у жителей Магадана, включая массу железы, проведен более тридцати лет назад [8]. Учитывая глобальные изменения окружающей среды и возрастающий пресс эколого-социальных факторов, представляло интерес исследовать макроанатомические параметры ЩЖ на современном этапе развития региона.

Медико-биологические исследования жителей Магаданской области показали, что территория Магадана и прилегающих приморских населенных пунктов (побережье Охотского моря), несмотря на йодную обеспеченность, является зобноэндемичной [1]. Научно-методической основой для подобного заключения явился ультразвуковой скрининг щитовидной железы детского и взрослого населения и йодурия – исследование уровня йода в организме жителей. Однако структурные механизмы гипертрофии тиреоидной ткани, в силу методических трудностей, не были исследованы. С целью восполнить этот пробел проанализированы органометрические и гистологические параметры ЩЖ в разных возрастных группах жителей г. Магадана и определена региональная особенность ЩЖ. Настоящая работа посвящена анализу макроанатомических показателей.

Материалы и методы исследования

Основой для морфологических исследований ЩЖ послужил секционный материал, полученный на базе Магаданского областного Бюро судмедэкспертизы от 173 трупов обоего пола юношеского, зрелого, пожилого, старческого возраста. На весах ВЛКТ-500 г с точностью до 0,01 г взвешивали анатомически целые железы, правые и левые доли, перешеек, определяли их линейные размеры (длина, ширина, толщина, мм) и объем (мл). Данные обрабатывали вариационно-статистическими методами. Различия считали достоверными при 95 %-м уровне значимости ($P < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные представлены в таблице. В результате проведенной органомерии установлены онтогенетические особенности ЩЖ мужчин и женщин. Согласно ранее полученным данным, средняя масса ЩЖ у жителей Магадана по всем возрастным группам составляла $19,20 \pm 0,94$ г. [8]. По нашим данным, масса колеблется в

пределах 10,8–81 г; ее средняя величина безотносительно пола и возраста составила $21,87 \pm 0,86$ г, т.е. за тридцатилетний период сформирована тенденция к увеличению железы. Это может свидетельствовать об усилении действия стромогенных факторов (дисбаланс микроэлементов, дефицит йода и др.), преломляющихся на макроанатомических показателях ЩЖ.

Известно, что темпы роста ЩЖ у человека неравномерны: максимальная масса железы отмечается в период 40–50 лет; ее уменьшение у женщин наступает после 55–56 лет, у мужчин – после 60 лет [3, 4].

Нами подтверждена половая дифференцировка массы ЩЖ: в исследованных возрастных периодах средняя масса ЩЖ у мужчин ($23,24 \pm 0,86$ г) достоверно превышала показатель у женщин – $17,46 \pm 0,91$ г (см. таблицу). Выявлены половые различия и в возрастной динамике массы.

Показатели массы и объема щитовидной железы в онтогенезе жителей г. Магадана

А

Возраст, годы	Масса, г ($M \pm m$)				Объем, мл
	Правая доля	Левая доля	Перешеек	Вся железа	
16–19*	$8,85 \pm 1,50$	$7,89 \pm 1,91$	$1,32 \pm 0,51$	$18,06 \pm 3,78$	18,00
20–29	$10,47 \pm 1,03$	$8,91 \pm 1,10$	$1,85 \pm 0,39$	$21,23 \pm 2,10$	20,72
30–39	$11,70 \pm 1,17$	$11,01 \pm 1,02$	$1,88 \pm 0,34$	$22,79 \pm 1,52$	25,34
40–49	$13,69 \pm 1,27$	$11,67 \pm 0,97$	$1,66 \pm 0,29$	$27,02 \pm 2,34$	23,98
50–59	$12,62 \pm 1,29$	$9,99 \pm 0,73$	$2,00 \pm 0,61$	$21,80 \pm 1,45$	26,1
60–69	$9,67 \pm 0,97$	$9,09 \pm 0,84$	$1,21 \pm 0,31$	$20,06 \pm 1,90$	25,09
> 70 лет	$16,10 \pm 1,34$	$11,16 \pm 1,49$	$2,98 \pm 0,23$	$30,23 \pm 2,54$	28,7
Вся группа	$12,02 \pm 0,56$	$10,36 \pm 0,42$	$1,74 \pm 0,20$	$23,24 \pm 0,86$	24,8

Б

Возраст, годы	Масса, г ($M \pm m$)				Объем, мл
	Правая доля	Левая доля	Перешеек	Вся железа	
30–39	$11,41 \pm 1,70$	$9,36 \pm 1,21$	$1,44 \pm 0,68$	$19,93 \pm 3,22$	23,33
40–49	$7,63 \pm 0,55$	$6,51 \pm 0,68$	$0,60 \pm 0,21$	$15,06 \pm 1,11$	14,17
50–59	$7,79 \pm 0,23$	$6,83 \pm 0,37$	$1,77 \pm 0,60$	$16,39 \pm 0,43$	20,75
60–69	$6,95 \pm 0,65$	$6,21 \pm 0,43$	$1,37 \pm 0,33$	$13,52 \pm 0,75$	16,87
> 70 лет	$12,97 \pm 1,61$	$10,72 \pm 1,15$	$1,46 \pm 0,36$	$25,93 \pm 1,91$	21,5
Вся группа	$9,77 \pm 0,67$	$8,23 \pm 0,50$	$1,29 \pm 0,19$	$17,46 \pm 0,91$	19,47

Примечание: * возрастная группа представлена единичными данными А – мужчины ($n = 128$), Б – женщины ($n = 43$).

У мужчин возрастная динамика подчиняется общей закономерности: в процессе жизни железа увеличивается, достигая максимума в период 40–49 лет ($27,02 \pm 2,34$ г); прирост массы относительно периода 16–19 лет составляет 53,2%. В дальнейшем рост ЩЖ приостанавливается и наблюдается ее атро-

фия до периода 70 лет (см. таблицу). Полученные нами данные по половым особенностям массы железы и ее половозрастной динамике согласуются с данными литературы [3].

У женщин максимальная масса ЩЖ отмечается на десятилетие раньше – в возрасте 30–39 лет, в последующие возрастные

периоды масса железы также понижается (см. таблицу).

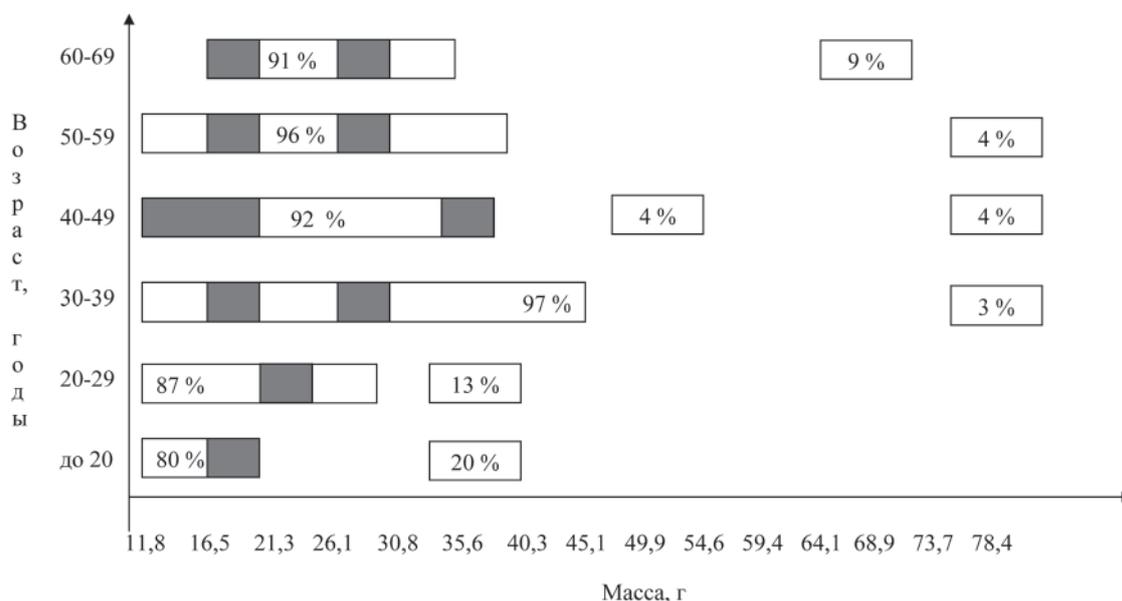
Общепризнанно, что в пожилом и старческом возрастах масса железы подвергается прогрессивной инволюции [2, 3, 5]. Вместе с тем в литературе имеются данные о незначительном увеличении ЩЖ у лиц старческого возраста [4].

По нашим данным, после 70 лет независимо от пола, происходит существенное увеличение ЩЖ. В группе женщин старше 70 лет масса железы составила 25,93 г, в группе мужчин – 30,23 г, что достоверно превышает показатели массы в период зрелого возраста. Таким образом, жизненная кривая массы ЩЖ у жителей Магадана имеет два подъема: в период зрелого возраста и в период 70–80 лет. Первый подъем, по нашему мнению, является физиологическим: он отражает морфологическую зрелость железы и пик ее функциональной активности. Второй подъем в период 70–80 лет мы считаем патологическим: согласно литературным данным, увеличение массы ЩЖ в пожилом и старческом возрасте характерно только для зубноэндемичных регионов и обусловлено формированием в железах крупных аденоматозных узлов [6].

По данным А.В. Ткачева и соавт. (1974), в возрастных группах жителей Магадана не выявлено статистически значимых различий в массе железы [8]. Однако авторы отметили тенденцию к увеличению массы в группе 41–60 лет, что согласуется с нашими данными. В то же время А.В. Ткачев и соавторы зафиксировали снижение массы ЩЖ у жителей старше 60 лет. Это соответствует особенностям морфологии ЩЖ в онтогенезе человека, но принципиально расходится с нашими данными по возрастной динамике массы ЩЖ у жителей современного Магадана в условиях зубной эндемии.

Анализ распределения массы ЩЖ показал, что гистограммы у мужчин и женщин представлены бимодальной кривой, т.е. график имеет два пика, соответствующие массам 16,5 и 30,8 г. Второй пик свидетельствует о наличии субпопуляции с повышенной массой ЩЖ, что дополнительно подтверждает эндемию зоба в Магадане.

Используя интервалы общего распределения массы ЩЖ у мужчин (более представительная группа), для каждого возрастного периода построены графики индивидуальных распределений величин масс с выделением их доминантных частот (рисунок).



Дифференцированное возрастное распределение массы щитовидной железы у мужчин г. Магадана:

■ – максимальные частоты

Показано, что с возрастом увеличение массы проявляется в смещении доминантных частот в сторону высоких значений. В возрастной группе до 20 лет доминантные

частоты находились в диапазоне 14–19 г. В этом же интервале были расположены доминантные частоты масс других возрастных групп. Очевидно, что диапазон от 14–19 г

является распространенным в значительной части популяции. Данное положение объясняет наличие первого пика на бимодальной гистограмме, соответствующего 16,5 г. Анализ дифференцированных возрастных распределений показал, что, начиная с периода 30–39 лет, происходит «расщепление» каждой возрастной группы на две подгруппы, с индивидуальными доминантными частотами. Так, второй пик в возрастной группе 30–39 лет соответствует массе от 24 до 28 г, а в группе 40–49 лет максимальная частота перемещается в область зубных значений – 33–38 г. Таким образом, наличие на кривой распределения масс двух вершин связано с «расщеплением» статического ряда данных у лиц старше 30 лет на две субпопуляции, первая из которых является «носителем» среднепопуляционной массы, а вторая – характеризуется выраженной гипертрофией ЩЖ.

В онтогенезе женщин массы правой и левой долей синхронно претерпевают однотипные перестройки и коррелируют с общей массой ЩЖ (см. таблицу). У мужчин с массой ЩЖ положительно связаны только правая доля и перешеек, что подтверждает тезис о том, что для общей характеристики ЩЖ достаточно ограничиться изучением массы органа и одного из линейных показателей, например, правой доли [6].

Полученные морфометрические данные по линейным размерам и объему ЩЖ согласуются с результатами ультразвуковой морфометрии [1]. Установлена правосторонняя асимметрия железы, что отмечается и другими исследователями [2, 3, 4]. Нами показано доминирование линейных, массовых и объемных показателей правой доли, что подтверждает предрасположенность к гиперпластическим процессам правой доли ЩЖ.

По данным литературы (морфометрия аутопсийного материала), объем ЩЖ у женщин в пожилом возрасте и у женщин-долгожителей увеличивается относительно предыдущих периодов онтогенеза [5]. Однако, по данным ультразвукового исследования, проведенного авторами, в процессе старения мужчин и женщин наблюдается снижение объема как правой, так и левой долей.

По нашим данным, полученным методом вытеснения жидкости, объем ЩЖ у мужчин изменялся в пределах 18,0–28,7 мл, у женщин – 14,2–23,3; это соответствует результатам ультразвуковой волнометрии ЩЖ [1].

Объем ЩЖ, полученный методом вытеснения жидкости, в онтогенезе мужчин увеличивался. У женщин закономерной возрастной динамики объема не установлено (см. таблицу). Принято считать, что объем

ЩЖ коррелирует с массой. Однако прямой зависимости между объемом и массой нами не установлено. Кроме того, объемно-массовые отношения имели свои особенности у мужчин и женщин.

У мужчин в периоды зрелого и пожилого возраста (50–69 лет) понижение массы ЩЖ не сопровождалось падением их объема: относительно большие по объему железы отличались небольшой массой. Причина несоответствия между объемом и массой заложена, по-видимому, в тканевом составе и плотности субстрата тиреоидной ткани [3].

По нашим расчетам, плотность ЩЖ варьировала в интервале 0,9–1,2 г/см³ при норме 1,06 г/см³. Минимальная плотность у мужчин и у женщин отмечена в группах старше 70 лет (см. таблицу). Учитывая, что плотность ЩЖ определяется, главным образом, количеством коллоида – йодированного тиреоглобулина, можно предположить снижение концентрации коллоида, т.е. истощение гормонального запаса у лиц пожилого и старческого возраста. Для подтверждения высказанного предположения необходим анализ микроструктуры тиреоидной паренхимы.

Заключение. Таким образом, бимодальный характер гистограмм массы ЩЖ свидетельствует о наличии субпопуляции с гипертрофированными железами. Анализ возрастных распределений массы выявил две группы жителей с индивидуальными доминантными частотами, первая из которых является «носителем» среднепопуляционной массы, а вторая характеризуется гипертрофированной ЩЖ.

Показана зависимость морфологии ЩЖ от пола и возраста исследуемых. В результате органометрии выявлены половые, возрастные и региональные особенности железы. Гипертрофия ЩЖ у пожилых и старых жителей косвенно подтверждает наличие эндемического зоба. Учитывая йодобеспеченность приморской территории Магадана, очевидно, что магаданская эндемия не связана с йодным дефицитом окружающей среды. Неклассическая форма зубной эндемии является следствием действия иных струмогенных факторов, к числу которых можно отнести хроническое воздействие холода, дисбаланс микроэлементов, блокирующих усвоение йода и (или) синтез йодированных гормонов.

Микроанатомические особенности тиреоидной ткани и гистологические механизмы гипертрофии ЩЖ в условиях йодной обеспеченности будут рассмотрены в следующей публикации.

Список литературы

1. Горбачев А.Л., Ефимова А.В., Луговая Е.А. Эндемический зоб у детей г. Магадана. Эпидемиология, экологические факторы. – Магадан: Изд-во СМУ, 2004. – 106 с.
2. Изменчивость параметров щитовидной железы у жителей Пензенской области / О.В. Калмин, О.А. Калмина, Д.В. Никишин, Л.В. Мельников // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т.14, №1. – С. 112–115.
3. Мухина Т.С., Харченко В.В., Должиков А.А. Органометрическое исследование щитовидной железы в связи с полом, возрастом и соматической патологией // Курский научно-практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – №4. – С. 62–67.
4. Никишин Д.В. Морфология щитовидной железы: возрастная изменчивость у жителей Пензенского региона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2010. – 22 с.
5. Санджиев Э.Ф. Структурные преобразования щитовидной железы на этапах старения человека: дисс. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 112 с.
6. Хмельницкий О.К. Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии. – СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 228 с.
7. Морфоэкологическая характеристика заболеваний щитовидной железы в различных регионах России и Белоруссии по данным операционного материала / О.К. Хмельницкий, М.С. Третьякова, А.В. Киселев, В.А. Басинский, В.С. Баташова, Ю.Б. Васильев, А.Л. Горбачев и др. // Арх. патол. – 2000. – Т. 62, № 4. – С. 19–27.
8. Ткачев А.В., Суховерхов В.А., Зайчик В.Е. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы жителей г. Магадана в связи с возрастом и длительностью проживания на Севере // УИ симпозиум. Биол. пробл. Севера. Вып. 8 (Адаптация человека к условиям Севера). – Якутск, 1974. – С. 97–101.
9. Йодная обеспеченность, структура и функция щитовидной железы у жителей г. Мирного Республики Саха (Якутия) / В.Г. Селятицкая, М.К. Лелькин, И.Ш. Герасимова, Ю.В. Лутов, Н.А. Пальчикова, О.И. Кузьминова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 6. – С. 23–25.
10. Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере / А.В. Ткачев, Е.Р. Бойко, З.Д. Губкина и др. – Сыктывкар: Из-во КНЦ УрО РАН, 1992. – 156 с.

Рецензенты:

Суханов С.Г., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск;

Соловчук Л.Л., д.б.н., главный научный сотрудник Института биологических проблем Севера ДВО РАН, г. Магадан.

УДК 616.12-008.46-085.225.2-057.36

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЗИНОПРИЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

Ахметова К.К., Кильдебекова Р.Н., Мингазова Л.Р.

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: akadriya@mail.ru

В данном исследовании показана эффективность применения фозиноприла у военнослужащих с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся на фоне артериальной гипертензии (АГ). У 46,90% больных АГ, по данным эхокардиографии, в М-, В-, доплеровских режимах выявили ранние признаки ХСН. Длительная терапия ингибиторами АПФ показала позитивное действие фозиноприла на процессы ремоделирования левого желудочка на ранних этапах формирования ХСН, по сравнению с каптоприлом.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы АПФ, артериальная гипертензия

EFFICACY OF PHOSINOPRIL IN CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY IN PERSONS OF HAZARDOUS OCCUPATIONS

Akhmetova K.K., Kildebekova R.N., Mingazova L.R.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: akadriya@mail.ru

Efficacy of phosinopril administered to military men with chronic cardiac insufficiency (CCI) accompanied by arterial hypertension (AH) is presented in this paper. According to M-, B-, Doppler echocardiography findings, early signs of CCI have been identified in 46,90% of patients with AH. Long-term therapy with APF inhibitors has shown favourable effects of phosinopril on the processes of the left ventricular remodeling in the early stages of CCI compared to captopril.

Keywords: chronic cardiac insufficiency, APF inhibitors, arterial hypertension

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время рассматривается как синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердца, сопровождающихся систолической и диастолической дисфункцией [4]. Наличие артериальной гипертензии (АГ) существенно влияет на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни пациентов, так как она является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1].

Успешность военно-профессиональной деятельности зависит от многих компонентов, в том числе здоровья военнослужащего, поэтому весьма актуальной является задача выявления ранних признаков сердечной недостаточности при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и его своевременного эффективного лечения [3]. Ингибиторы АПФ (ИАПФ) являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов при лечении АГ. В многоцентровых исследованиях (FOPS) доказана высокая антигипертензивная эффективность фозиноприла (первый представитель III поколения ИАПФ) [2]. Известно влияние фозиноприла на сердечно-сосудистые осложнения у больных АГ, но исследования при ранних стадиях развития ХСН

малочисленны и нуждается в дополнительном изучении.

Цель исследования – изучить эффективность фозиноприла на ранних стадиях развития хронической сердечной недостаточности у военнослужащих с артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

Обследовано 113 военнослужащих мужского пола с АГ II стадии в возрасте 35–50 лет, средний возраст – $42,5 \pm 1,7$ лет, длительность заболевания – $8,9 \pm 2,6$ лет. Среди обследованных пациентов с артериальной гипертензией у 53 (46,90%) выявлено ХСН I-II ФК, согласно рекомендациям Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA – The Criteria Committee of New York Heart Association, 1964). Изучение влияния препаратов из группы ингибиторов АПФ на структурно-функциональное состояние миокарда и клиническое течение ХСН проводилось у 53 больных ХСН, которые методом простой рандомизации были разделены на две группы: I группа ($n = 28$) получала фозиноприл, а II группа сравнения ($n = 25$) – каптоприл 25 мг в течение 24 недель. Фозиноприл назначали в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки, после оценки эффекта первой дозы проводилось ступенчатое титрование дозы: 12,5; 15; 17,5 и 20 мг/сут каждые 2 недели при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. Для оценки эффективности проводило лечение исходно и через 24 недели проводили клиническое исследование. Параметры внутрисердечной гемодинамики оценивали по данным эхокар-

диографии в М-, В-, и доплеровских режимах, проводимой на аппарате «Sonos 2500» (фирма «Hewlett Packard», США) по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Оценивали конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Оценка диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проводилась в режиме импульсной доплерэхокардиографии, определяли максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения левого желудочка – раннюю диастолу (Е), максимальную скорость кровотока в фазу позднего наполнения – систолу предсердий

левого желудочка (А), отношение пиковых скоростей Е/А, время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР). Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ «MS Excel 2005». Для установления достоверности различий использовали t критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ изучения состояния внутрисердечной гемодинамики у больных ХСН на фоне проводимого лечения показал значимые изменения структурно-функциональных показателей сердца, данные представлены в таблице.

Влияние ингибиторов АПФ на показатели внутрисердечной гемодинамики у военнослужащих с ХСН

Показатель	Фозиноприл (n = 28)		Каптоприл (n = 25)	
	Исходно	24 нед	исходно	24 нед.
ТМЖП, см	1,26 ± 0,03	1,08 ± 0,04*	1,24 ± 0,04	1,14 ± 0,03
ТЗСЛЖ, см	1,24 ± 0,03	1,06 ± 0,04	1,23 ± 0,04	1,08 ± 0,03
ММЛЖ, г	257,3 ± 15,47	207,2 ± 13,81*	256,7 ± 14,75	223,6 ± 12,31
ИММЛЖ, г/м ²	132,8 ± 9,08	109,1 ± 8,66*	129,5 ± 8,57	113,8 ± 7,63
Е, см/сек	0,54 ± 0,04	0,68 ± 0,04	0,52 ± 0,05	0,55 ± 0,05
А, см/сек	0,65 ± 0,05	0,61 ± 0,06	0,66 ± 0,07	0,63 ± 0,06
Е/А	0,95 ± 0,08	1,16 ± 0,08*	0,94 ± 0,06	0,97 ± 0,07
ВИР	112,2 ± 7,01	87,2 ± 4,37*	114,7 ± 7,52	106,1 ± 4,63
КДО, мл	145,6 ± 8,3	116,5 ± 7,8*	140,7 ± 8,	132,25 ± 7,6
КСО, мл	69,34 ± 4,9	49,2 ± 4,7*	67,56 ± 5,2	58,67 ± 4,5
ФВ ЛЖ, %	59,81 ± 2,1	65,64 ± 1,7 *	60,56 ± 1,8	62,78 ± 2,3

Примечание: * при $p < 0,01$ в сравнении с группой принимавших каптоприл.

На фоне длительной терапии фозиноприлом наблюдалось замедление процессов ремоделирования сердца: снижение КДО ЛЖ на 20% и КСО ЛЖ на 29,05%, а во II группе – на 6 и 13,36% соответственно, в сравнении с исходным уровнем.

Результаты анализа распределения по типам ремоделирования миокарда левого желудочка показали, что у больных ХСН на фоне АГ отмечалась преимущественно концентрическая гипертрофия ЛЖ – у 34 (64,15%) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ у 19 (35,85%) пациентов. Прием фозиноприла у больных ХСН способствовал снижению ММЛЖ и ИММЛЖ на 19,4 и 17,85% ($p < 0,05$), в группе сравнения – на 12,8 и 12,13% соответственно, за счет уменьшения ТМЖП и ЗСЛЖ в I группе на 14,3 и 14,5% ($p < 0,05$), а во II группе – на

8,07 и 12,1% соответственно, в сравнении с исходным уровнем. За 24-недельный период лечения фозиноприлом сократительная способность ЛЖ возросла на 9,74% ($p < 0,05$), а в группе сравнения – на 3,6%, в сравнении с исходным уровнем.

Анализ показателей трансмитрального диастолического потока у больных ХСН на фоне приема фозиноприла выявил улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, так скорость потока Е увеличилась на 25,4% ($p < 0,05$), в группе сравнения – на 5,76% ($p < 0,05$), соотношение Е/А – на 21,8 и 3,19% ($p < 0,05$) соответственно, и ВИР снизилось на 22,3 и 9,48% ($p < 0,05$) соответственно, в сравнении с исходным уровнем, а также увеличение числа лиц с замедленной релаксацией диастолической дисфункции.

Таким образом, длительная терапия ингибиторами АПФ-фозиноприлом выявила позитивное действие на процессы ремоделирования ЛЖ на ранних этапах формирования ХСН по сравнению с каптоприлом. Выявлено преимущество кардиопротективного действия фозиноприла в сравнении с каптоприлом в коррекции индекса массы миокарда ЛЖ и диастолической функции ЛЖ. Более выраженные гемодинамические эффекты достигнуты при длительном приеме фозиноприла за счёт ослабления процессов ремоделирования миокарда.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т.3., №4. – С. 161–3.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и АГ1 – блокаторы в клиниче-

ской практике – превращающего фермента. Часть 1. – М.: ЗАО «Пресид-Альянс», 2002.

3. Чазова И.Е. Лечение артериальной гипертензии: современные представления // Тер. арх. – 2007. – № 9. – С. 5–8.

4. Штегман, О.А., Терещенко, И.В. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 82–86.

Рецензенты:

Ибрагимова Л.А., д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Росздрава, г. Уфа;

Муталова Э.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1, ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Росздрава, г. Уфа.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕЛЕЗОПОРФИРИНОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ НЕКОТОРЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЯХ КРОВИ

¹Байтаева Д.А., ²Бессмельцев С.С.

¹*Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова, Баку, e-mail: retopop@yandex.ru;*

²*Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, e-mail: bsshem@hotmail.com*

Актуальную проблему в ранней диагностике и лечении функциональной недостаточности печени при наследственных аномалиях крови представляет инфицированность больных вирусом гепатита С. С этой целью у 82 пациентов с α и β талассемией, а также с поздней кожной порфирией было изучено влияние хронического гепатита С на метаболизм железопорфиринового комплекса. У инфицированных больных установлена взаимосвязь между тяжестью функциональных нарушений печени и изменениями в обмене железа и порфиринов. Полученные результаты имеют значение в дифференциальной диагностике различных форм порфирий и наследственных аномалий крови. На основании полученных данных предложен алгоритм обследования пациентов с наследственными заболеваниями крови, осложненными хроническим гепатитом С, который, наряду с рутинными биохимическими тестами, определением маркеров вирусных гепатитов и биопсией печени, включает исследование показателей железопорфиринового комплекса.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, порфирины, цирроз печени, талассемия, железо, десфераловый тест, биопсия печени, поздняя кожная порфирия

INFLUENCE OF CHRONIC HEPATITIS C ON THE INDICATORS OF THE IRON PORPHYRIN COMPLEX IN SOME HEREDITARY BLOOD ANOMALIES

¹Baytayeva D.A., ²Bessmeltsev S.S.

¹*Azerbaijan Institute of Scientific – Researching of Hematology and Transfuziology, e-mail: retopop@yandex.ru;*

²*Russian Research Institute of Hematology and Transfuziolog, St. Petersburg, e-mail: bsshem@hotmail.com*

Infection of the hepatitis C patients is a crucial problem in the early diagnostics and treatment of functional liver insufficiency in case of hereditary blood diseases. In this regard, the influence of the chronic hepatitis C on the metabolism of the iron porphyrin complex was studied in 82 patients with thalassemia and late cutaneous porphyria. Regardless of the form of hereditary blood diseases the infected patients manifested a relationship between the severity of functional liver disorders and changes in the iron and porphyrin metabolism. The study of latter helps in the early differential diagnosis of various forms of porphyria and hereditary blood anomalies. Based on the data obtained, an algorithm for assessment of patients with chronic hepatitis C was suggested, which, along with routine biochemical indicators, liver biopsy, study of viral hepatitis markers, includes identification of the indicators of iron and porphyrin metabolism.

Keywords: chronic hepatitis C, porphyrin, cirrhosis, thalassemia, iron, desferal test, liver biopsy, late cutaneous porphyria

Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) является основной причиной развития посттрансфузионного гепатита и цирроза печени и потому представляет актуальную проблему для больных с наследственными аномалиями крови [7, 10, 11]. Для этой патологии характерны повсеместное распространение, высокий уровень заболеваемости и смертности. Столь выраженная способность HCV вызывать персистенцию инфекции связана с высокой частотой мутаций и образованием множественных квазивидов, незначительно отличающихся друг от друга геномами [6].

Инфицирование вирусом гепатита С пациентов с наследственной патологией крови возникает из-за регулярно проводимой

гемотрансфузионной терапии, являющейся основным методом лечения больных. Поэтому пациентов с α и β талассемией причисляют к группе риска по заражению гемотрансмиссивными инфекциями. При гомозиготной форме β -талассемии (гомоз. β -th) HCV инфекция по частоте распространения является второй после гемохроматоза [12]. Возникший хронический гепатит С (ХГС) нередко протекает бессимптомно, под маской основной патологии. Поражается орган, который в норме поддерживает метаболический гомеостаз и от функционального состояния которого во многом зависят течение и исход основного заболевания. При ХГС изменения в печени представляют собой постоянный, необратимый

процесс и характеризуются длительным течением. Манифестация уже на поздней стадии болезни с высокой частотой внутри и внепеченочных проявлений, в том числе развитием анемического синдрома и портально-го цирроза печени, существенно усложняет лечебно-диагностический процесс [9].

Печень участвует в обмене железа, метаболизме порфиринов и образовании ферментов, необходимых для синтеза молекул гема. При низких концентрациях сывороточного железа гепатоциты способны отдавать железо в кровь для нужд эритропоэза [6]. С развитием гемосидероза в печени возрастает тяжесть фиброзных изменений. Присоединение ХГС к наследственной патологии крови увеличивает функциональную недостаточность печени. По сравнению с HCV роль HCV инфекции в генезе поражения печени при гомоз. β -th, гемоглобинопатии H (Hbpat.H) и поздней кожной порфирии (ПКП) представляется более значительной, в связи с частотой его выявления. У больных с ПКП обнаружена связь аккумуляции железа в печени с обострением ХГС [9]. HCV инфекция и железо увеличивают кислородный стресс на гепатоциты, способствуя окислению уропорфириногена в уропорфирин, который не метаболизируется ферментом уропорфириноген-декарбоксилазой, а накапливается в печени и оказывает токсическое влияние на жизненно важные органы и системы [1–5, 8].

В доступной литературе мы не встретили специальных работ, посвященных изучению обмена железа и порфиринов у больных с наследственными аномалиями крови, инфицированных вирусом гепатита С. Остаются малоизученными особенности течения ХГС у пациентов с талассемией и поздней кожной порфирией, не определены подходы к неинвазивной диагностике стадии патологического процесса, этиопатогенетической терапии и динамическому наблюдению за данной категорией больных.

Исходя из вышеизложенного целью исследования явилось изучение влияния хронического гепатита С на метаболизм железопорфиринового комплекса и результаты проводимой терапии у больных с гомозиготной формой β -талассемии, гемоглобинопатией H и поздней кожной порфирией.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 82 пациента с наследственной патологией крови, в возрасте 6–33 лет (медиана – 21 год, женщин – 38, мужчин – 44), проходивших обследование и лечение в АзНИИ гематологии и трансфузиологии. Все больные были разделены на 3 группы: 1-ю составили 32 пациента с гомоз. β -th без и с ХГС (по 16 больных), 2-ую – 30 пациентов с Hbpat.H без и в сочетании с ХГС (по 15 боль-

ных) и 3-ю – 20 больных с ПКП без ХГС – 4 случая и с ХГС – 16 пациентов. Во 2-й группе без ХГС 15 пациентов наблюдались после спленэктомии в анамнезе.

Диагноз гомоз. β -th основывался на анамнезе и клинико-лабораторных признаках заболевания. Семейно-генетические исследования подтверждали наследственный характер заболевания. У больных при проведении электрофореза гемоглобина (Hb) выявлены высокий уровень фетального гемоглобина (HbF) – 29–64%, повышенное содержание HbA2 до 3,7% и положительная осмотическая резистентность эритроцитов (ОРЭ). У 30 больных с α -талассемией из-за делеции 3-х из 4-х α -цепочечных глобиновых генов на электрофорезе (Hb) обнаружен аномальный HbH (8–17%), при нормальном содержании HbF и HbA2. У больных определялась гепато- и спленомегалия, деформация костей скелета из-за расширения губчатого слоя при истончении коркового слоя костей черепа и длинных трубчатых костей, с развитием в них остеопороза. ПКП у 12 пациентов носила наследственный и у остальных приобретенный характер с хроническим течением. Диагноз подтверждался исследованием активности фермента УПГ-Д. Кожные проявления совпадали со сниженным уровнем фермента УПГ-Д до 69%, при норме 97–100%.

При поступлении больных в клинику и при выписке исследовались общий анализ крови с тромбоцитами, ретикулоцитами, эритроцитарные параметры (RBC, MCV, MCH, MCHC); основные биохимические показатели, характеризующие функцию печени: общий билирубин в сыворотке крови и его фракции, протеинограмма, белково-осадочные пробы печени (формоловая, сулемовая); активность внутриклеточных ферментов – аланин и аспаратаминотрансфераз (АЛТ и АСТ) с вычислением коэффициента Ритиса (АЛТ/АСТ, в норме 0,8–1). В сыворотке крови исследовался уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ). О запасах железа свидетельствовали показатели сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови (СЖ, ОЖСС, метод R. Henry et al., 1958); количество сидеробластов (СБ) и сидероцитов (СЦ) в костном мозге; десфераловый тест (метод R. Henry et al., 1958); данные биопсии печени с качественным и количественным определением железа; сывороточный ферритин (СФ). Учитывая взаимосвязь функционального состояния печени с метаболизмом порфиринов, в динамике определялись: предшественники порфиринового обмена – σ -аминолевулиновая кислота и порфириноген (σ -АЛК, ПБГ, метод D. Mauzerall, S. Granick, 1956); величина экскреции с мочой уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП) (УП, метод W. Reinkingh и E. Van Kampen, 1964; КП, метод S. Schwarts et al., 1951). Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) и 11 пациентам осуществлена магнитно-резонансная томография (МРТ).

Из анамнеза больных следовало, что инфицирование вирусом гепатита С произошло в различные периоды времени, а причиной тому в 89% случаев была гемотрансфузионная терапия. Заражению в одинаковой степени были подвержены лица обоих полов и различных возрастных групп. Обладая высоким хроногенным потенциалом, HCV инфекция была основной причиной развития ХГС, с переходом в 36 случаях в портальный цирроз печени. Диагноз ХГС подтверждался с помощью клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и морфологических данных, обнаружения в крови антител

к вирусу гепатита С, а также путем качественного определения вирусной РНК, методом ПЦР, что имело существенное значение для оценки контагиозности и мониторинга результатов лечения. Маркер HCV исследовался иммуноферментным анализом (ИФА). У инфицированных больных основными генотипами HCV были 1в (40%) и 3а (20%). С диагностической целью применялась пункционная биопсия печени. В биоптате печени больных обнаружены некрозо-воспалительные и фиброзные изменения, что служило показанием для начала этиотропной терапии. Лечение таких больных включало курсы специфической противовирусной терапии препаратами α -интерфероном и рибавирином.

Статистическая обработка результатов осуществлялась путем определения среднеарифметических величин (M) и ошибок ($\pm m$) методом вариационной статистики по Е.А. Ойвину. При обработке данных использовались программы для электронной таблицы Microsoft Excel для Windows XP, а также пакет статистических программ «Statistica 6».

Результаты исследования и их обсуждение

Нарушения в работе печени при талассемиях и поздней кожной порфирии (ПКП) регистрировались при первичной диагностике заболеваний в 85–97% случаев. Общее состояние 46 пациентов после присоединения к основной патологии

хронического персистирующего гепатита (ХГ) и ХГС оценивалось как средней тяжести, субкомпенсированное, а 36 больных с портальным циррозом печени – тяжелое, декомпенсированное (табл. 1). На течение заболевания оказывали влияние тяжесть анемии и нарушения в обмене железа и порфиринов. Жалобы больных сводились к нарастающей общей слабости, утомляемости, одышке, тяжести в эпигастральной области, выявлялись иктеричности склер и видимых слизистых оболочек. При портальном циррозе печени у 5 больных на коже передней брюшной стенки определялись характерные сосудистые звездочки, а у 19 отмечались диспептические явления с потерей массы тела и желтуха, как результат гемолиза и нарушенной функции гепатоцитов. Гепатомегалия выявлена у 77, а спленомегалия с синдромом гиперспленизма – у 47 больных 1-й и 2-й групп и у 8 пациентов с ПКП. В 26 случаях наблюдались отеки и асцит. У 6 пациентов определялись признаки печеночной энцефалопатии. У 30 больных рентгенологически обнаружено варикозное расширение вен пищевода с кровотечением у 10.

Таблица 1

Распределение ХГ, ХГС и цирроза печени среди больных с наследственной патологией крови

Форма заболевания	1-я группа		2-я группа		3-я группа		Всего $n = 82$
	без ХГС, $n = 16$	с ХГС, $n = 16$	без ХГС, $n = 15$	с ХГС, $n = 15$	без ХГС, $n = 4$	с ХГС, $n = 16$	
ХГ	11(68,7%)	-	13(86,6%)	-	3 (75%)	-	27
ХГС	-	4 (25%)	-	8(53,3%)	-	7 (43,7%)	19
Цирроз печени	5 (31,2%)	12(75%)	2 (13,3%)	7(46,6%)	1 (25%)	9 (56,2%)	36

У больных с Нbrat.Н после спленэктомии и инфицированных ХГС бессимптомное течение заболевания сопровождалось нестабильным повышением активности трансаминаз, высоким уровнем ЩФ и ГГТ, усиленной экскрецией УП и КП с мочой, свидетельствуя о нарушенной работе печени (табл. 2). После операции спленэктомии у 13 больных определялся ХГ и у 2 портальный цирроз печени с изменениями в обмене порфиринов. Чем выше уровень анти-HCV в печени, тем более отчетливыми были признаки воспаления в нем.

У больных без и с ХГС снижение продолжительности жизни эритроцитов ассоциировалось с тяжестью гемолиза (ретикулоциты в 1-й группе – $2,3 \pm 0,2\%$ и $3,1 \pm 0,2\%$, во 2-й – $2,9 \pm 0,2\%$ и $3,3 \pm 0,25\%$, в 3-й – $1,7 \pm 1,1\%$ и $1,9 \pm 0,1\%$, норма 0,5–1,2%),

с развитием анемии, гипоальбуминемии и гипергаммаглобулинемии. Белково-синтезирующая функция печени до лечения была нарушена в большей степени у инфицированных больных, что характеризовалось положительной формоловой пробой (+++), изменением сулемовой пробы и ОЖСС ($p < 0,05$). Содержание общего билирубина, ЩФ, ГГТ, АЛТ и АСТ во всех группах как до, так и после лечения определялось повышенным по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

У всех серопозитивных пациентов в крови отмечалось повышение прямой фракции билирубина. Полученные результаты свидетельствовали об ослабленной защитной функции печени у больных, возможно, связанной с влиянием смешанных генотипов HCV. При ХГ биопсия печени характеризовалась диффузно-воспалительными

и дистрофическими изменениями органа с гистиолимфоцитоплазматической инфильтрацией портальных полей. Определялись гиперплазия Купферовских клеток, умеренный фиброз в сочетании с дистрофическими изменениями печеночных клеток при сохраненной дольчатой структуре органа. При ХГС биопат печени имел красно-коричневую окраску из-за повышенного содержания железа. Гистологически определялись выраженные воспалительные изменения со скоплением лимфоидных клеток в перипортальных зонах. Тяжесть патологии характеризовалась обширными полями слившихся лобулярных некрозов. Выявленные локальные очаги некроза ге-

паточитов у 9 пациентов с гомоз.β-th были связаны с обструкцией сосудов и влиянием гемолиза на печеночные клетки. У 5 больных с гомоз.β-th и у 4 с ПКП определялся переход мелкоочаговых некрозов внутрь печеночных долек, с признаками фиброза, нарушением дольковой структуры печени и пролиферацией Купферовских клеток. Если степень фиброза и повреждение клеток печени при гомоз.β-th и ПКП зависели от уровня железа, то характер повреждения не зависел от причины накопления элемента, как при талассемии, так и при ПКП. Выраженный фиброз определялся у больных с ПКП в перипортальных зонах, в местах преимущественного скопления железа.

Таблица 2

Основные показатели железопорфиринового комплекса у больных с наследственными аномалиями крови без и инфицированных вирусом гепатита С

Тесты и их норма, М±m	Период	гомоз.β-th, n = 32		Hbpat. H, n = 30		ПКП, n =	
		без ХГС	с ХГС	без ХГС	с ХГС	без ХГС	с ХГС
СЖ, мкмоль/л 18,9 ± 0,79	д/л	68±5,1	72±6,5	17,6±0,9	25,3±1,3	49±2,8	56±3,1
	п/л	44±3,2	69±4,8	21,2±1,2	26,8±1,4	33±1,8	48±2,7
ОЖСС мкмоль/л 58,6 ± 1,3	д/л	28±1,8	23±1,5	42±2,1	34±1,9	36±2,1	30±1,8
	п/л	42±2,9	29±2,0	46±2,8	36 ± 2,1	42 ± 2,3	39 ± 2,1
СФ, нг/мл 76 ± 4,9	д/л	648 ± 31	736 ± 48	92 ± 7,5	110 ± 8,8	962 ± 71	1025 ± 99
	п/л	320 ± 19	685 ± 32	86 ± 7,1	94 ± 6,7	876 ± 63	915 ± 82
АЛК, мкмоль/8,8 ммоль креат. 8,62 ± 0,74	д/л	32,3 ± 1,6	37,7 ± 2,1	20,1 ± 1,2	25,4 ± 1,4	6,2 ± 0,7	5,3 ± 0,2
	п/л	25,1 ± 1,4	31,6 ± 1,5	17,4 ± 0,8	21,6 ± 1,2	9,8 ± 1,1	7,1 ± 0,8
ПБГ, мкмоль/8,8 ммоль креат. 2,06 ± 0,34	д/л	2,9 ± 0,2	25,2 ± 1,5	9,3 ± 0,4	12,9 ± 0,8	1,9 ± 0,8	1,5 ± 0,6
	п/л	3,4 ± 0,3	19,8 ± 1,4	4,5 ± 0,3	8,6 ± 0,4	2,6 ± 0,1	1,6 ± 0,6
УП, нмоль/8,8 ммоль креат. 8,9 ± 0,51	д/л	42,5 ± 3,1	59,1 ± 3,4	14,8 ± 1,2	16,4 ± 1,3	51 ± 2,9	104,2 ± 7,6
	п/л	18,8 ± 1,3	36 ± 2,8	10,3 ± 0,9	12,8 ± 0,9	48 ± 2,7	92 ± 4,1
КП, нмоль/8,8 ммоль креат. 69,3 ± 4,6	д/л	531 ± 11,6	612 ± 13,8	176 ± 9,5	510 ± 10,1	299 ± 11	349 ± 9,6
	п/л	398 ± 10,3	583 ± 13,2	132 ± 8,3	427 ± 10,8	205 ± 9,9	318 ± 8,8
Fe печени, норм. <1мг/г сух.в-ва	д/л	8–14	17–26	2–4	3–5	4–8	5–16

Примечание: д/л – до лечения, п/л – после лечения.

В биоптате печени у 36 больных с наследственной патологией крови, осложненной циррозом печени, обнаружены дистрофия, некроз печеночных клеток и развитие соединительной ткани. Последняя сдавливала сосуды, нарушая нормальное кровоснабжение печеночных клеток. Поражались паренхима и строма с дистрофическими изменениями печеночных клеток и последующей узловой регенерацией печеночной

ткани. Элементы железа определялись в гепатоцитах и Купферовских клетках. Среди обследуемых без и с ХГС уровень железа в печени в несколько раз превышал норму ($p < 0,001$). Перегрузку железом в сочетании с ХГС следует отнести к факторам риска развития фиброза и портального цирроза печени.

Анемия у серопозитивных больных с наследственной патологией крови про-

грессировала за счет гемолиза и нарушенной работы печени (табл. 3). Гипохромная микроцитарная анемия была постоянным признаком у больных с талассемиями. Снижение в периферической крови числа лейкоцитов и тромбоцитов указывало на гиперспленизм. При гомоз. β -th и ПКП с ХГС синтез молекул гема определялся нарушенным. Вследствие изменений в синтезе порфиринов и его ферментов, витамина В6, гемолиза и повышенного всасывания железа в кишечнике прогрессировал гемо-

сидероз органов и тканей, с последующим нарушением их функций (кардиомиопатия, сахарный диабет, цирроз печени). Как видно из табл. 2, у пациентов 1-й и 3-й групп запасы железа (СЖ, СФ, содержание железа в печени) достоверно превышали норму и концентрацию этих же веществ у пациентов с Hbpat.H без и с ХГС ($p < 0,001$). Гемосидероз у больных 1-й и 3-й групп подтверждался показаниями десфералового теста ($3,6 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,2$ мг/сут., при норме – $1,28 \pm 0,06$ мг/сут., $p < 0,05$).

Таблица 3

Основные гематологические и биохимические параметры у больных с наследственными аномалиями крови без и инфицированных вирусом гепатита С

Тесты и их норма, $M \pm m$	Период	гомоз. β -th, $n = 32$		Hbpat.H, $n = 30$		ПКП, $n = 20$	
		без ХГС	с ХГС, $n = 16$	без ХГС	с ХГС, $n = 15$	без ХГС	с ХГС, $n = 16$
RBC, $4,5 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/л$	д/л	$2,20 \pm 0,1$	$1,53 \pm 0,1$	$2,16 \pm 0,2$	$1,92 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$
	п/л	$3,87 \pm 0,25$	$2,98 \pm 0,2$	$3,05 \pm 0,25$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,35$	$3,4 \pm 0,25$
Hb, $134 \pm 10,0$ г/л	д/л	$46 \pm 2,2$	$35 \pm 2,1$	$62 \pm 2,9$	$54 \pm 2,1$	$82 \pm 3,4$	$75 \pm 4,1$
	п/л	$94 \pm 4,1$	$86 \pm 3,4$	$110 \pm 5,3$	$98 \pm 3,7$	$98 \pm 3,6$	$92 \pm 3,3$
MCV, 72–93 фл	д/л	$62 \pm 3,1$	$61,5 \pm 2,3$	$58 \pm 2,9$	$54 \pm 2,4$	$80 \pm 3,3$	$78 \pm 3,2$
Лейкоциты, $6,6 \pm 0,42 \cdot 10^9/л$	д/л	$3,7 \pm 0,25$	$1,8 \pm 0,15$	$2,9 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,1$	$10,2 \pm 1,9$	$5,6 \pm 0,3$
	п/л	$4,2 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,25$	$3,8 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,9$	$6,2 \pm 0,3$
Тромбоциты, $230 \pm 15,0 \cdot 10^9/л$	д/л	$120 \pm 8,6$	$95 \pm 4,7$	$136 \pm 12,4$	$114 \pm 8,9$	$168 \pm 7,4$	211 ± 12
	п/л	$165 \pm 12,4$	$128 \pm 8,9$	$295 \pm 15,5$	$159 \pm 10,2$	$197 \pm 8,1$	257 ± 13
Билируб. общ., $13 \pm 0,9$ мкмоль/л	д/л	$69,4 \pm 3,8$	$78,1 \pm 6,5$	$31 \pm 1,1$	$37 \pm 1,3$	$62 \pm 4,2$	$73 \pm 4,8$
	п/л	$36,2 \pm 1,2$	$59,6 \pm 4,3$	$22 \pm 0,9$	$29 \pm 2,1$	$59 \pm 2,7$	$64 \pm 4,5$
ЩФ, 5–13 ед	д/л	$52 \pm 2,6$	$66 \pm 3,9$	$27 \pm 2,1$	$35 \pm 1,4$	$58 \pm 2,6$	$68 \pm 4,9$
	п/л	$43,1 \pm 2,3$	$47 \pm 1,5$	$23 \pm 0,9$	$32 \pm 1,3$	$40 \pm 2,1$	$57 \pm 2,6$
ГГТ, 25–30 ЕД/мг	д/л	$125 \pm 11,5$	$134 \pm 12,6$	$65 \pm 3,1$	$82 \pm 3,5$	$103 \pm 8,2$	$146 \pm 13,8$
	п/л	$115 \pm 9,6$	$119 \pm 10,2$	$53 \pm 2,5$	$74 \pm 3,9$	$84 \pm 3,6$	$127 \pm 10,9$
ЭПО, 7–29 МЕЛ	д/л	$35 \pm 2,8$	$25 \pm 1,9$	$14 \pm 1,2$	$12 \pm 1,1$	$9 \pm 0,7$	$10 \pm 0,8$
АЛТ, 8–40 МЕ/л	д/л	$72 \pm 4,2$	$89 \pm 4,1$	$56 \pm 2,7$	$87 \pm 3,9$	$79 \pm 4,6$	$134 \pm 12,1$
	п/л	$58 \pm 2,9$	$70 \pm 4,1$	$41 \pm 2,6$	$68 \pm 3,5$	$66 \pm 3,1$	$14 \pm 8,9$
АСТ, 5–30, МЕ/л	д/л	$54 \pm 2,3$	$59 \pm 3,0$	$44 \pm 2,7$	$56 \pm 2,5$	$58 \pm 2,9$	$86 \pm 3,8$
	п/л	$41 \pm 2,1$	$53 \pm 2,1$	$39 \pm 1,8$	$32 \pm 1,6$	$55 \pm 2,4$	$84 \pm 3,6$

Примечание: д/л – до лечения, п/л – после лечения.

По всей вероятности, после инфицирования вирусом гепатита С, из-за прогрессирующих изменений в печени, вплоть до перехода в цирроз у органа ослабевает способность к депонированию излишних количеств железа. Элемент больше нормы накапливался в сыворотке крови и в костном мозге, что подтверждалось высоким уровнем СБ и СЦ. В то же время у 8 пациентов с Hbpat.H, независимо от нали-

чия ХГС, определялся дефицит железа, а у 11 – нормальные величины. Уровень СЖ в среднем составил $25,3 \pm 1,3$ мкмоль/л, СФ – 110 нг/мл. В этой группе больных, несмотря на различные значения СЖ, и независимо от наличия ХГС, запасы железа были не нарушены. Это подтверждалось результатами десфералового теста (без ХГС $1,8 \pm 0,5$ и с ХГС $2,1 \pm 0,15$ мг/сут.) и содержанием железа в печени. Следует

отметить, что у инфицированных больных 1-й и 3-й групп определялись значительными запасы железа в органах депо (см. табл. 2).

У обследованных больных выявлено отрицательное влияние ХГС на синтез предшественников порфиринового обмена. Так, у больных 1-й и 2-й групп синтез σ -АЛК и ПБГ достоверно превышал норму (см. табл. 2). Параллельно повышению активности АЛТ и АСТ, увеличению ЩФ и ГГТ во всех группах при ХГС нарастала экскреция УП и КП с мочой. Вместе с тем у 15 из 36 больных, у которых после ХГС наблюдался портальный цирроз печени, отмечалось снижение активности трансаминаз и, наоборот, высокий уровень ЩФ, ГГТ, повышенная экскреция УП и КП с мочой. Между тем ПКП с ХГС синтез σ -АЛК и ПБГ был понижен. Данный факт объясняется тем, что больные с ПКП гемотрансфузии проводились редко, что позволило нам исключить заражение больных НСВ через препараты крови. Следовательно, больные с ПКП сами могут являться носителями вируса гепатита С и при определенных условиях, например при сниженном иммунитете, проявлять себя. Частота выявленных антител к вирусу НСВ при ПКП у 16 обследуемых составила 92%. НСВ инфекция, возникшая на фоне иммуносупрессии, вызванной дефицитом фермента УШГ-Д, по всей вероятности, может способствовать развитию клинической симптоматики этого дефицита, а именно ПКП.

Заключение. Хронический гепатит С при гомоз. β -th и Hbpat.H, отличается малосимптомным течением, нестабильным повышением активности трансаминаз, сниженным коэффициентом Ритиса при значимых изменениях среди других тестов, характеризующих работу печени, включая метаболизм железа и порфиринов. В крови преобладали 1b генотип возбудителя и высокая вирусная нагрузка. Если при гомоз. β -th и Hbpat.H синтез σ -АЛК и ПБГ повышен, то при ПКП он снижен, что важно учитывать в плане дифференциальной диагностики с другими формами порфирий и наследственными аномалиями крови. Обнаружение у пациентов с наследственными аномалиями крови маркеров НСВ инфекции (анти-НСВ, РНК

НСВ) является показанием для дальнейшего проведения клинико-лабораторного, инструментального обследования больных и последующего диспансерного наблюдения с учетом выявленных нарушений со стороны печени, метаболизма железопорфиринового комплекса и проведения корригирующей терапии.

Список литературы

1. Грачева Л. Поздняя кожная порфирия и инфекция вирусами гепатита В и С // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, №23. – С. 1–2.
2. Кривошеев Б.Н., Кязимов А.Д. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. – Новосибирск, 2005. – С. 36–41.
3. Chuang T.Y., Brashear R., Levis C. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus. A case control study and meta-analysis of the literature // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – №41. – P. 31–32.
4. Bonkovsky H.L., Po- Fitzpatrick M., Pimstone N. et al. Porphyria cutanea tarda: Hepatitis C and HFE gene mutation in North America // Hepatology. – 1998. – №27. – P. 1661.
5. Fargion S., Piperno A., Cappellini M.D. et al. Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda: evidence of a strong association // Hepatology. – 1992. – №16. – P. 1322.
6. Farinati F., Cardin R., De Maria N. et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis // Br. J. Hepatology. – 1995. – №22. – P. 449–451.
7. Jaiswal S.P., Chitnis D.S., Jain A.K. et al. Prevalence of hepatitis viruses among multi – transfused homogenous thalassaemia patients // Hepatology. Res. – 2001. – №1. – P. 247–249.
8. Roux M., Grange C., Vital Durand D., Levrat R. Porphyrie cutanee tardive et infectio parles virus de 1^h hepatite B et C // Presse Med. – 1996. – №25. – P. 1589–1591.
9. Sampietro M., Fiorelli G., Fargion S. Iron overload in porphyria cutanea tarda // Hematologica. – 1999. – Vol. 84. – P. 248–253.
10. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.
11. Williams T.N., Wonke B., Donohue S.M.A study of hepatitis B and C prevalence and liver function in multiply transfused thalassaemic and their parents // Indian Pediatr. – 1992. – №29. – P. 1119–1121.
12. Wonke B., Hoffbrand A.V., Brown D. et al. Antibody to hepatitis C virus in multiply transfused patients with thalassaemia major // J. Clin. Pathol. – 1990. – №43. – P. 638.

Рецензенты:

Грицаев С.В., д.м.н., главный научный сотрудник Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург;

Капустин С.И., д.б.н., руководитель лаборатории биохимии Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, г. Санкт-Петербург.

УДК 616.832-07

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ДОСТОВЕРНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, СЕРОПОЗИТИВНЫХ И СЕРОНЕГАТИВНЫХ ПО НАЛИЧИЮ АНТИТЕЛ К *BORRELIA BURGDORFERI* В КРОВИ

¹Баранова Н.С., ¹Спирин Н.Н., ¹Фадеева О.А., ¹Шипова Е.Г., ²Степанов И.О.

¹ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития
России, Ярославль, e-mail: faola@rambler.ru;

²МУЗ «Клиническая больница №8», Ярославль

Было обследовано 100 больных с достоверным рассеянным склерозом с целью определения частоты встречаемости антител к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке и изучения клинических особенностей рассеянного склероза, серопозитивного по Лайм-боррелиозу. В 35% случаев были выявлены антитела к *B. burgdorferi* в сыворотке. У 16% пациентов с рассеянным склерозом наблюдались ложно-положительные реакции, причем их частота достоверно возрастала с увеличением длительности заболевания. У 19% пациентов с достоверным рассеянным склерозом было диагностировано сочетание с Лайм-боррелиозом. Боррелиозная инфекция способствовала полисимптомному дебюту рассеянного склероза, более раннему и тяжелому поражению чувствительной сферы, в том числе развитию полиневропатии, а также поражению суставов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, Лайм-боррелиоз, *Borrelia burgdorferi*

THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF PATIENTS WITH DEFINITE MULTIPLE SCLEROSIS WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF *BORRELIA BURGDORFERI* ANTIBODIES IN SERUM

¹Baranova N.S., ¹Spirin N.N., ¹Fadeeva O.A., ¹Shipova E.G., ²Stepanov I.O.

¹Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, e-mail: faola@rambler.ru;

²Clinical Hospital №8, Yaroslavl

100 patients with definite multiple sclerosis were examined. Aim: to investigate the frequency of positive *Borrelia burgdorferi* antibodies in serum of multiple sclerosis patients and to analyze the clinical features in antibody positive patients. 38 multiple sclerosis patients were antibody positive. The false-positive serological results were determined in 16% cases. In the endemic region it may be the combination of Lyme disease and definite multiple sclerosis in 19% cases. There were following features among the true-positive multiple sclerosis patients: more often the polysymptomatic onset, frequent and more severe development of the sensory dysfunction, including polyneuropathy, more often met arthralgia.

Keywords: multiple sclerosis, Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*

Рассеянный склероз (РС) является наиболее часто встречающимся в неврологической практике демиелинизирующим заболеванием нервной системы. Этиология РС до сих пор неизвестна, что привело к появлению за последнее столетие разнообразных научных гипотез. В том числе были предложены теории, согласно которым боррелия, возбудитель Лайм-боррелиоза (ЛБ), рассматривалась в качестве вероятного триггерного фактора в развитии РС [2, 4, 6]. Возможно, что при наличии генетической предрасположенности к РС, боррелиозная инфекция может быть причиной высокой продукции цитокинов, приводящей к демиелинизации и деструкции олигодендроцитов, а также аутоиммунного повреждения центральной нервной системы.

С другой стороны, ЛБ может развиваться у больного с достоверным РС и неблагоприятно повлиять на клиническое течение основного заболевания.

В Российской Федерации иксодовые клещевые боррелиозы по уровню заболеваемости занимают первое место среди природно-очаговых бактериальных зоонозов. В Ярославской области заболеваемость Лайм-боррелиозом стабилизировалась на высоком уровне, значительно превышая среднероссийские показатели (в отдельные годы в 5–6 раз) [5].

Цели исследования. Определить частоту встречаемости антител к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови среди больных достоверным рассеянным склерозом. Описать клинические особенности РС, серопозитивного по антителам к *B. burgdorferi*, и определить оптимальную тактику ведения данных больных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 100 пациентов с достоверным по критериям McDonald (2005) рассеянным склерозом [9], из них 25 мужчин и 75 женщин в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст $36,8 \pm 10,6$ лет, $M \pm \sigma$).

У 78 больных наблюдалось ремитирующее течение, у 14 человек первично-прогрессирующее, у 8 вторично-прогрессирующее течение РС.

При обследовании больных учитывались эпидемиологические данные, наличие типичных проявлений Лайм-боррелиоза в анамнезе, проводилась объективная оценка терапевтического и неврологического статуса, выполнялась офтальмоскопия глазного дна, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, стимуляционная электронейромиография. Данные неврологического обследования оценивались с использованием шкалы повреждения функциональных систем по Куртцке (Kurtzke's Functional Systems Scale), для определения степени инвалидизации была использована шкала тяжести состояния больных РС (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [7, 8].

Серологическая диагностика ЛБ основывалась на определении в сыворотке крови антител к *V. burgdorferi* при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) и/или реакции непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ) и/или иммуноблота (ИМБ). Скрининговым методом, с помощью которого определялся уровень антител к *V. burgdorferi* в сыворотке у 65 больных, был ИФА, у 29 пациентов – НРИФ, в 6 случаях – ИМБ.

В группу 1 РС были включены 65 больных без антител к *V. burgdorferi* в сыворотке крови. У 35 больных РС при скрининговом исследовании в сыворотке были обнаружены повышенные титры антител к *V. burgdorferi*. Положительные серологические результаты были выявлены при обследовании методом ИФА в 21 (60%) случае, методом НРИФ у 11 (31,4%) больных, методом иммуноблот у 3 (8,6%) пациентов.

С целью исключения ложно-положительных серологических результатов, 25 серопозитивных больных РС были обследованы в динамике (с интервалом более 1 месяца после первого теста): методом ИФА-14 (56%) больных и методом иммуноблот – 11 (44%) пациентов.

У 16 (45,7%) из 35 больных РС повторное серологическое исследование показало отсутствие антител, в связи с чем первично выявленные положительные результаты на наличие антител к *V. burgdorferi* были расценены как ложно-положительные. Таким образом, данные больные рассеянным склерозом были отнесены в группу 2 – РС с ложно-положительными титрами антител к *V. burgdorferi*.

У 9 (25,7%) из 35 первоначально серопозитивных больных РС, повышенные титры антител к *V. burgdorferi* сохранялись выше нормального уровня при повторном обследовании, в связи с чем у этих пациентов было диагностировано сочетание достоверного РС и вероятного Лайм-боррелиоза.

10 пациентов были отнесены в группу сочетания достоверного РС и вероятного Лайм-боррелиоза без проведения повторного серологического тестирования. В 7 случаях наблюдались изначально высокие титры антител к *V. burgdorferi* по данным ИФА или НРИФ (в ряде наблюдений количество антител превышало нормальные значения в 6 раз), у 3 больных повышенные титры были выявлены методом иммуноблот.

Таким образом, в группу больных достоверного рассеянного склероза в сочетании с Лайм-боррелиозом (группа 3) были отнесены 19 пациентов, у которых повышенные титры антител к *V. burgdorferi* сохранялись при повторном обследовании либо изначально были очень высокими.

Для статистической обработки информации нами был использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

В группе 2 (РС с ложно-положительными серологическими результатами) по сравнению с группой 1 была статистически достоверно большая продолжительность заболевания ($Me = 13$ и $Me = 7$ лет соответственно, $p = 0,008$). Таким образом, частота ложно-положительных реакций достоверно возрастает с увеличением длительности болезни, что может быть обусловлено увеличением продукции аутоантител и развитием перекрестных иммунологических реакций. Группы 1 и 2 были сопоставимы по полу, возрасту дебюта РС, а также по соотношению ремитирующей и прогрессирующих форм. Не было выявлено других клинических (EDSS, частота встречаемости и тяжесть отдельных неврологических синдромов в дебюте и на момент осмотра) и нейровизуализационных (данных МРТ головного и спинного мозга) отличий группы 2 от группы 1 больных рассеянным склерозом.

Группа 3 (РС в сочетании с ЛБ) при сравнении с группой 1 была сопоставима по соотношению заболевших мужчин и женщин, возрасту дебюта РС и возрасту больных на момент осмотра, средней продолжительности заболевания, по соотношению больных с различными типами течения РС. Частота развития отдельных синдромов поражения центральной нервной системы (вестибуло-мозжечковых нарушений, сенсорных расстройств, пирамидных нарушений, дисфункции ствола головного мозга, зрительных нарушений и дисфункции стволовых структур) в дебюте и на момент осмотра была сопоставима в обеих группах ($p > 0,05$). Сравнимые группы были сопоставимы по степени инвалидизации по шкале EDSS ($Me = 3$ в группе 1 и $Me = 2,5$ в группе 3, $p > 0,05$). Наиболее часто в сравниваемых группах наблюдались пирамидные и мозжечковые нарушения, причем их балл по шкале оценки функциональных систем по Куртцке был самым высоким ($Me = 2$ в обеих группах).

Статистически значимых различий по данным МРТ-исследований головного и спинного мозга в сравниваемых группах выявлено не было.

Отличия группы 3 по сравнению с группой 1 РС были обусловлены присоединением к картине основного заболевания клинических проявлений Лайм-боррелиоза.

По данным эпиданамнеза, укус клеща статистически достоверно чаще встречался у больных группы 3 (в 57,9% случаев по

сравнению с 27,7% наблюдений в группе 1, $p = 0,03$). У 10 из 11 больных группы 3 укус клеща был до дебюта рассеянного склероза, интервал времени от момента укуса клеща до начала РС составил от 3 до 23 лет ($Me = 5$ лет). У одного пациента группы 3 в анамнезе после укуса клеща наблюдалось развитие мигрирующей эритемы, и была проведена антибактериальная терапия ампициллином 2,0 г/сут на протяжении 14 дней с клиническим улучшением.

Полисимптомный дебют РС относительно чаще наблюдался в группе 3 РС (у 61,1% пациентов) по сравнению с группой 1 (у 38,5% больных, $p > 0,05$).

Чувствительные нарушения относительно чаще наблюдались в группе 3 по сравнению с группой 1 (в 84,2% случаев и в 46,2% наблюдений соответственно, $p > 0,05$). При сравнении по шкале оценки функциональных систем по Куртцке в группе 3 сенсорные нарушения были более тяжелыми, чем в группе 1 ($Me = 1$ и $Me = 0$ соответственно, $p < 0,01$). Полиневропатия достоверно чаще встречалась в группе 3 по сравнению с группой 1 (в 12 (63,2%) случаях и в 16 (35,6%) наблюдениях соответственно, $p < 0,01$). Полиневропатия является одной из типичных проявлений ЛБ и наблюдается до 63,9% всех случаев хронического нейроборрелиоза [3].

У 6 (31,6%) больных РС группы 3 при обследовании были выявлены артралгии (в основной группе жалобы на боли в суставах предъявляли 7 (10,8%) пациентов, $p = 0,06$). Большинство исследователей полагают, что основной особенностью клинической картины поздней стадии Лайм-боррелиоза является полиорганный характер проявлений. Наиболее характерно сочетание хронического поражения нервной системы и суставов в виде полиартралгий, реже – артритов [1].

Люмбальная пункция была выполнена 8 больным 3-й группы (РС + ЛБ). По данным клинического анализа ликвора, количество клеток было от 1 до 8 в 1 мкл (в среднем $Me = 2$), цитоз во всех случаях был лимфоцитарным. Уровень белка в цереброспинальной жидкости колебался от 278 до 600 мг/л, в среднем 414 ± 95 мг/л. В 2 случаях было выполнено исследование ликвора на наличие антител к *B.burgdorferi* методом иммуноферментного анализа, по данным которого диагностически значимого повышения антител выявлено не было.

Антибактериальная терапия была проведена 14 (73,7%) больным 3-й группы (РС + ЛБ). Лечение цефтриаксоном 2 г/сут

внутривенно получили 12 человек (длительность курса была от 7 до 21 дня, в среднем 18 ± 5 дней), амоксициклавом в течение 30 дней – 1 пациент, доксициклином 200 мг/сут на протяжении 30 дней – в 1 случае. Впоследствии при динамическом наблюдении у всех 14 (100%) пролеченных антибиотиками больных было выявлено снижение титров антител к *B.burgdorferi* в сыворотке крови. У 7 (50%) больных после курса антибактериальной терапии отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения общей слабости и выраженности атаксии.

Выводы. Повышенные титры антител к *B. burgdorferi* были выявлены у 35% больных с достоверным рассеянным склерозом при однократном серологическом исследовании. В 16% случаев всех серологических исследований на боррелиоз были определены ложно-положительные реакции, причем их частота достоверно возрастала с увеличением продолжительности рассеянного склероза.

У 19% пациентов с достоверным рассеянным склерозом было диагностировано сочетание с Лайм-боррелиозом. Боррелиозная инфекция способствовала полисимптомному дебюту РС, более раннему и тяжелому поражению чувствительной сферы, в том числе развитию полиневропатии, а также поражению суставов.

Для подтверждения диагноза ЛБ среди больных РС необходимо неоднократное серологическое тестирование с применением двухшагового принципа диагностики с использованием ИФА и иммуноблота.

Антибактериальную терапию по поводу ЛБ следует проводить пациентам с РС при выявлении клинической симптоматики, подозрительной на ЛБ, и наличии изначально высоких титров антител к боррелии в сыворотке крови или в случаях сохранения положительных серологических реакций при динамическом обследовании. Положительный эффект после курса проведенной этиотропной терапии ЛБ у больных с РС может служить косвенным свидетельством активности инфекционного процесса и подтверждает целесообразность применения антибиотиков у данной группы пациентов.

Список литературы

1. Анянзева Л.П. Особенности поздних и хронических проявлений иксодовых клещевых боррелиозов в России // Клещевые боррелиозы: материалы научно-практической конференции. – 2002. – С. 43.

2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.

3. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (Иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2000. – 160 с.

4. Субботин А.В., Арефьева А.Г., Семенов В.А. и др. К вопросу о возможности течения иксодового клещевого боррелиоза под «маской» рассеянного склероза (клинические и иммунологические аспекты) // Медицина в Кузбассе: Спец-выпуск №5-2008: Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций. – Кемерово, 2008. – С. 145–148.

5. Эпидемиологический надзор за иксодовыми клещевыми боррелиозами в Ярославской области, клиника, диагностика, меры профилактики: местные методические указания. МУ 3.1.3.002-2003 г. / под ред. Т.А. Дружинина. – Ярославль, 2003. – С. 34.

6. Fritzsche M. Chronic Lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis- is a cure with antibiotic attainable? // Med Hypotheses. – 2005. – Vol. 64 (3). – P. 438–448.

7. Kurtzke J.F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis // Neurology. – 1961. – Vol. 2. – P. 686–694.

8. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual. – New York: National Multiple Sclerosis Society, 1997. – 65 p.

9. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the «McDonald Criteria» // Ann Neurol. – 2005. – Vol. 58. – P. 840–846.

Рецензенты:

Бойко А.Н., д.м.н., главный невролог г. Москвы, руководитель Московского центра рассеянного склероза, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава, г. Москва;

Завалишин И.А., д.м.н., профессор, руководитель нейроинфекционного отделения научно-го центра неврологии РАМН, г. Москва.

УДК 615.835.14.03:616.233-002.2

ЭНТЕРАЛЬНАЯ ОКСИГЕНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Борукаева И.Х.

*ГОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик,
e-mail: irborukaeva@yandex.ru*

Проведено комплексное обследование 285 больных с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести после применения энтеральной оксигенотерапии. Выявлены изменения функциональной системы дыхания, конденсата выдыхаемого воздуха, оксидантной и антиоксидантной систем у больных бронхиальной астмой после энтеральной оксигенотерапии. Доказана высокая эффективность энтеральной оксигенотерапии в лечении больных бронхиальной астмой

Ключевые слова: энтеральная оксигенотерапия, функциональная система дыхания, оксидантная и антиоксидантная система

ENTERAL OXYGEN THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF THE BRONCHIAL ASTHMA

Borukaeva I.H.

Kabardino-Balcar State University, Nalchik, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Complex investigation by 285 sick bronchial asthma easy and moderate severity level after application enteral oxygen therapy is carried. Changes of functional system of breath, a condensate of exhaled air, oxidant and antioxidant systems at sick of a bronchial asthma after enteral oxygen therapy are revealed. High efficiency enteral oxygen therapy in treatment sick of a bronchial asthma is proved.

Keywords: enteral oxygen therapy, functional system of breath, oxidant and antioxidant systems

Кислород с успехом используется в медицине с начала XIX века при различных заболеваниях, сопровождающихся острой и хронической дыхательной недостаточностью, при стенокардии, эпилепсии и других заболеваниях. Метод энтеральной оксигенотерапии путем введения в желудок кислородной пены, применяемой в виде так называемого кислородного коктейля, был предложен в начале 60-х годов XX века академиком Н.Н. Сиротининым [1]. В основу изобретения легли многочисленные исследования ученых, доказавших дыхательную функцию желудка, при котором пищеварительный тракт принимает активное участие в усвоении кислорода. Кислородные коктейли в настоящее время широко применяются в медицине в детской и взрослой практике для лечения и профилактики различных заболеваний, а также у здоровых лиц с целью повышения сопротивляемости организма к инфекциям, снятия утомления, активизации работы головного мозга, предупреждения преждевременного старения [1, 2].

Однако сегодня имеются лишь единичные научные публикации о применении энтеральной оксигенотерапии у больных бронхиальной астмой разного возраста [3, 4, 5]. В литературе отсутствуют работы по изучению влияния энтеральной оксигенотерапии на функциональную систему дыхания, состав конденсата выдыхаемого воздуха,

состояние оксидантной и антиоксидантной систем. Поэтому возникла необходимость проведения полного клинико-инструментального исследования больных бронхиальной астмой с выявлением патогенетических механизмов влияния энтеральной оксигенотерапии на больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести.

Целью работы явилось выявление патофизиологических механизмов эффективности энтеральной оксигенотерапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 285 больных 22–60 лет с бронхиальной астмой легкой степени тяжести (140 больных) и средней степени тяжести (145 больных). Контрольную группу составили сопоставимые по возрасту, степени тяжести, длительности заболевания 170 больных с бронхиальной астмой, проходивших в санатории МВД РФ «Нальчик» санаторно-курортное лечение без энтеральной оксигенотерапии.

Всем больным было проведено определение следующих показателей: форсированной жизненной емкости легких (FVC), объема форсированного выдоха в первую секунду (FEV₁), отношение FEV₁/FVC (индекса Тиффно), пиковой скорости выдоха (PEF), максимальной скорости выдоха на уровне 25, 50, 75% FVC (MEF25%, MEF50%, MEF75%) на компьютерном спирографе SPIROSIFT SP-5000 «Fukuda» (Япония, 2004). Пикфлоуметрия проводилась пикфлоуметром «Personal Best Full Range» (США). Показатели состояния функциональной системы дыхания и кислородных режимов организма определялись по мето-

дике А.З. Колчинской. Определение минутного объема дыхания (МОД), дыхательного объема (ДО), частоты дыхания (ЧД) проводилось с использованием волюметра VEB MEDIZINNECHNIK (Германия), содержание кислорода во вдыхаемом, выдыхаемом и альвеолярном воздухе – на газоанализаторе «ИНСОВТ» (Санкт-Петербург), потребление кислорода по Дуглас-Холдейну, артериальное давление (АД) по Короткову, насыщение артериальной крови кислородом (S_aO_2) и частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировались на аппарате пульсоксиметр «Oxyshuttle» фирмы «Sensor-Medicus» (США). Определение минутного объема крови (МОК) проводилось по формуле Старра, содержание гемоглобина в крови определялось на аппарате ФЭК-М. Для интегральной оценки состояния функциональной системы дыхания и выявления особенностей кислородного режима больных была разработана экспертная система оценки состояния больных бронхиальной астмой. В обработке полученных результатов использовались методы статистической обработки с позиции доказательной медицины.

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) осуществлялся по модифицированной методике Г.И. Сидоренко. Для характеристики респираторной влаготери измеряли и рассчитывали объем экспирата за 10 минут дыхания. В КВВ определяли содержание лактатдегидрогеназы, содержание общих липидов и белков на аппарате – Фотоэлектроколориметр (ФЭК), рН КВВ – на аппарате «ОР-270» фирмы «Radelkis» (Венгрия). Для определения поверхностного натяжения конденсата выдыхаемого воздуха использовали метод большой капли Х.Б. Хаконова. Количественное определение общего белка в конденсате выдыхаемого воздуха проводилось в коротковолновом ультрафиолете.

Результаты исследования и их обсуждение

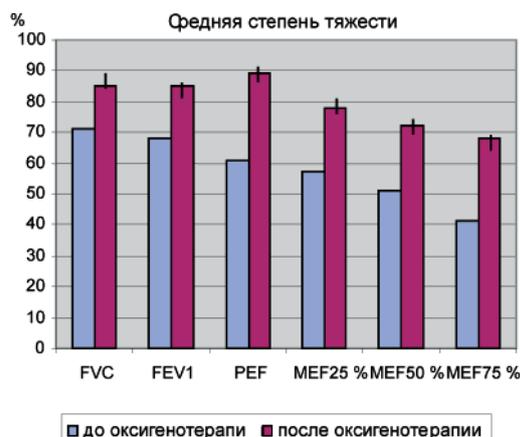
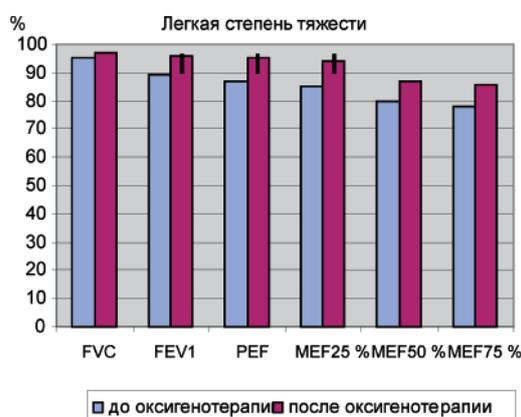
На основании проведенных исследований было выявлено благоприятное влияние энтеральной оксигенотерапии на клиническое течение бронхиальной астмы. У 53% больных бронхиальной астмой к 8–10 дню

наблюдения прием кислородных коктейлей способствовал снижению частоты приступов ночного кашля, одышки, жалоб на затрудненное дыхание, повышению толерантности к физической нагрузке. Положительная динамика аускультативных данных выражалась в уменьшении (в 64,6% случаев) количества сухих и влажных хрипов в легких к 7-8-й процедуре.

После приема кислородных коктейлей оказалось возможным снизить дозу принимаемых препаратов. У 13,3% больных бронхиальной астмой легкой степени отпала необходимость приема бронходилататоров. Особого внимания заслуживают изменения показателей функции внешнего дыхания.

Бронхиальная проходимость улучшилась у всех обследованных больных: при астме легкой степени тяжести жизненная емкость легких увеличилась на $4,5 \pm 0,2\%$, возрос объем форсированного выдоха за 1 секунду на $7,9 \pm 0,3\%$, индекс Тиффно повысился на $6,2 \pm 0,2\%$, пиковая скорость выдоха улучшилась на $9,5 \pm 0,2\%$, проходимость воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов повысилась в среднем на $9,8 \pm 0,1\%$ (рисунок).

У больных астмой средней степени тяжести жизненная емкость легких увеличилась на $19,6 \pm 0,3\%$, возрос объем форсированного выдоха за 1 секунду на $25,2 \pm 0,4\%$, индекс Тиффно повысился на $16,2 \pm 0,1\%$, пиковая скорость выдоха улучшилась на $43,1 \pm 0,7\%$ и проходимость воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов – в среднем на $18,5 \pm 0,6\%$ (см. рисунок). В контрольной группе достоверных изменений показателей внешнего дыхания выявлено не было.



Показатели внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой после энтеральной оксигенотерапии, где FVC – форсированная жизненная емкость легких, FEV₁ – объем форсированного выдоха в первую секунду, PEF – пиковая скорость выдоха, MEF 25% – максимальная скорость выдоха на уровне 25% FVC, MEF 50% – максимальная скорость выдоха на уровне 50% FVC, MEF 75% – максимальная скорость выдоха на уровне 75% FVC

Анализ результатов пикфлоуметрирования у больных бронхиальной астмой показал, что после энтеральной оксигенотерапии отмечалось увеличение пиковой скорости выдоха от первого к последнему сеансу курса (с $50,0 \pm 2,5\%$ от должной величины до $85,4 \pm 3,4\%$) и уменьшение суточного разброса пиковой скорости выдоха к концу курса (с $1,00 \pm 0,02$ до $0,10 \pm 0,04$ л/с). Эти данные свидетельствовали о снижении трахеобронхиальной гиперреактивности и уменьшении бронхиальной обструкции.

У больных астмой легкой степени тяжести минутный объем дыхания уменьшился на $4,3 \pm 0,31$, астмой средней степени тяжести – на $5,8 \pm 0,5\%$. Оксигенотерапия привела к достоверному ($p < 0,05$) увеличению дыхательного объема у больных

бронхиальной астмой (табл. 1). Отмечалось улучшение легочной вентиляции и уменьшение функционального мертвого дыхательного пространства, что привело к увеличению отношения альвеолярной вентиляции к минутному объему дыхания у больных астмой легкой степени тяжести до $70,18 \pm 2,51\%$. При астме средней степени тяжести достоверно ($p < 0,05$) возросло отношение альвеолярной вентиляции к минутному объему дыхания до $67,07 \pm 1,81\%$. Это свидетельствовало о том, что улучшились условия для эффективного газообмена между альвеолярным воздухом и венозной кровью. Отношение альвеолярной вентиляции к минутному объему дыхания в контрольной группе было без изменений.

Таблица 1

Показатели внешнего дыхания, газообмена, кровообращения и дыхательной функции крови у больных бронхиальной астмой после энтеральной оксигенотерапии

Показатели	Больные БА легкой степени тяжести		Больные БА средней степени тяжести	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МОД, мл/мин	8282,31 ± 27,41	7932,42 ± 21,51*	9286,61 ± 19,3	8750,53 ± 12,15*
ЧД в 1 мин	19,07 ± 1,35	17,13 ± 1,05	23,57 ± 1,01	19,07 ± 1,02*
ДО, мл/мин	435,92 ± 11,5	466,45 ± 7,42*	357,54 ± 18,32	461,46 ± 11,41*
АВ, мл/мин	5295,0 ± 24,3	5480,6 ± 31,5*	5241,25 ± 18,43	6437,2 ± 15,1*
АВ/МОД, %	63,97 ± 1,53	70,18 ± 2,51*	56,27 ± 2,11	67,07 ± 1,81*
ЧСС в 1 мин	78,38 ± 1,05	73,53 ± 1,07*	85,37 ± 1,06	75,62 ± 2,01*
УО, мл	52,75 ± 1,15	55,93 ± 2,03	50,45 ± 1,22	56,96 ± 1,14*
Нв, г/л	125,45 ± 2,71	128,65 ± 3,11	127,54 ± 3,32	128,36 ± 3,11
КЕК, мл/л	170,44 ± 2,13	172,55 ± 2,12	174,82 ± 4,61	174,62 ± 2,15
S _a O ₂ , %	97,38 ± 1,03	98,15 ± 1,05	95,09 ± 1,12	97,83 ± 1,11
C _a O ₂ , мл/л	164,92 ± 3,13	175,95 ± 2,12*	165,34 ± 1,21	170,16 ± 1,33*
C _v O ₂ , мл/л	100,15 ± 2,17	126,75 ± 2,73*	112,15 ± 3,13	121,46 ± 2,31*
(a-v)O ₂ , мл	64,82 ± 2,11	65,45 ± 2,14	53,2 ± 1,03	58,08 ± 1,42*
ПО ₂ , мл/мин	262,97 ± 11,32	283,82 ± 10,16	226,9 ± 10,4	275,18 ± 10,5*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные отличия с показателями до оксигенотерапии, где МОД – минутный объем дыхания, ДО – дыхательный объем, ЧД – частота дыхания, АВ – альвеолярная вентиляция, АВ/МОД – отношение альвеолярной вентиляции к минутному объему дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, УО – ударный объем, Нв – содержание гемоглобина в крови, КЕК – кислородная емкость крови, S_aO₂ – насыщение артериальной крови кислородом, C_aO₂ – содержание кислорода в артериальной крови, C_vO₂ – содержание кислорода в венозной крови, (a-v)O₂ – артерио-венозное различие по кислороду, ПО₂ – скорость потребления кислорода

Энтеральная оксигенотерапия оказала благоприятное влияние на органы кровообращения и транспорт кислорода кровью. Уменьшилась частота сердечных сокращений и увеличился ударный объем сердца у больных средней степени тяжести. Возникшая гипероксия устранила гипоксемию и тканевую гипоксию, а повышение парциального давления кислорода в крови усиливало тонус сосудов и вызывало продолжительную вазоконстрикцию. Одновременно увеличивалась диффузия кислорода в клетки, активировалось окислительное фосфорилирование и стимулировалось микросомальное окисление токсических продуктов метаболизма в печени. В тканях возросла интенсивность анаболических процессов.

В условиях гипероксии из-за снижения возбуждения каротидных хеморецепторов физиологические системы организма перешли на более низкий и экономичный режим функционирования – уменьшились частота дыхания, частота сердечных сокращений. Улучшение вентиляционно-перфузионных отношений привело к повышению насыщения артериальной крови кислородом до $100 \pm 1,0$ мм рт. ст. у больных легкой степени и до $91,1 \pm 0,5$ мм рт. ст. у больных средней степени тяжести. У больных контрольной группы эти показатели были без достоверного изменения.

В результате энтеральной оксигенотерапии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение насыщения кислородом артериальной крови у больных легкой степени тяжести до 98%, средней степени тяжести – до 97%. Повышение насыщения артериальной крови кислородом обусловило возрастание содержания кислорода в артериальной крови больных астмой легкой степени на $6,7 \pm 0,2\%$, при астме средней степени тяжести – на $3,0 \pm 0,01\%$.

После энтеральной оксигенотерапии улучшились условия утилизации кислорода; артерио-венозное различие по кислороду увеличилось у больных астмой легкой степени тяжести на $6,7 \pm 0,1\%$, у больных средней степени тяжести – на $3,0 \pm 0,01\%$. Скорость и интенсивность потребления кислорода тканями повысилась у больных астмой легкой степени на $8,1 \pm 0,02\%$, при астме средней степени тяжести – на $21,7 \pm 1,2\%$.

Все перечисленные особенности функции внешнего дыхания, кровообращения, дыхательной функции крови обеспечили изменения кислородного режима организма больных бронхиальной астмой после энтеральной оксигенотерапии. Если скорость поступления кислорода в легкие и альвеолы осталась почти без изменений, то скорость транспорта кислорода артериаль-

ной кровью к тканям достоверно ($p < 0,05$) возросла у больных астмой легкой степени на $11,66 \pm 0,51\%$, при астме средней степени тяжести – на $8,62 \pm 0,25\%$. Экономичность внешнего дыхания и кровообращения у больных бронхиальной астмой достоверно возросла ($p < 0,05$), что проявилось в снижении вентиляционного эквивалента (при легкой степени тяжести на $16,06 \pm 0,21\%$, средней степени тяжести – на $26,21 \pm 1,32\%$), а также в значительном увеличении кислородного эффекта дыхательного цикла (при легкой степени тяжести на $21,20 \pm 1,23\%$, средней степени тяжести – на $24,55 \pm 1,15\%$) и повышении кислородного пульса (при легкой степени тяжести на $41,84 \pm 2,81\%$, средней степени тяжести на $42,52 \pm 1,62\%$) (табл. 2). В контрольной группе достоверных изменений скорости массопереноса кислорода на всех этапах не обнаружилось.

После энтеральной оксигенотерапии возросла скорость транспорта кислорода артериальной крови у больных астмой легкой степени тяжести на $3,71 \pm 0,13\%$ и средней степени тяжести – на $9,68 \pm 0,07\%$. Напряжение кислорода в артериальной крови у больных астмой легкой степени тяжести достоверно ($p < 0,05$) возросло с $76,14 \pm 1,54$ мм рт. ст. до $91,54 \pm 1,41$ мм рт. ст., у больных средней степени тяжести с $69,32 \pm 1,02$ мм рт. ст. до $91,55 \pm 1,31$ мм рт. ст. В контрольной группе достоверных изменений скорости массопереноса кислорода на всех этапах и напряжения кислорода в артериальной крови не обнаружилось.

После энтеральной оксигенотерапии у всех больных бронхиальной астмой возрос объем конденсата выдыхаемого воздуха. При астме легкой степени тяжести его объем достиг $1,48 \pm 0,01$ мл. При астме средней степени тяжести объем конденсата выдыхаемого воздуха достоверно ($p < 0,05$) возрос до $1,23 \pm 0,01$ мл. Поверхностное натяжение конденсата после энтеральной оксигенотерапии у больных астмой легкой степени тяжести достоверно не изменилось. У больных астмой средней степени тяжести его значение достоверно ($p < 0,05$) снизилось до $61,2$ дин/см, что сопровождалось улучшением мукоцилиарного клиренса и дренажной функции бронхов.

После энтеральной оксигенотерапии содержание лактатдегидрогеназы достоверно ($p < 0,05$) снизилось у больных астмой легкой степени до $0,15 \pm 0,02$ мккат/л, средней степени тяжести – до $0,21 \pm 0,03$ мккат/л, что привело к увеличению pH конденсата выдыхаемого воздуха. У больных астмой легкой степени он возрос с $6,93 \pm 0,11$ до

7,25 ± 0,01. Значение pH при астме средней степени тяжести достоверно ($p < 0,05$) увеличилось с 6,22 ± 0,13 до 7,16 ± 0,01. Содержание общего белка достоверно ($p < 0,05$) уменьшилось у больных астмой легкой степени на 11,18 ± 0,72%, у больных средней степени тяжести – на 17,03 ± 1,05%.

Содержание липидов в конденсате выдыхаемого воздуха достоверно ($p < 0,05$) снизилось после энтеральной оксигенотерапии у больных астмой легкой и средней степени тяжести. В контрольной группе достоверных изменений показателей конденсата выдыхаемого воздуха не обнаружено.

Таблица 2

Показатели скорости поэтапной доставки кислорода и экономичности кислородного режима больных бронхиальной астмой после энтеральной оксигенотерапии

Показатели	Больные БА легкой степени тяжести		Больные БА средней степени тяжести	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$q_A O_2$, мл/мин	837,6 ± 16,31	901,61 ± 12,22*	568,27 ± 11,61	624,26 ± 12,61*
$q_a O_2$, мл/мин	653,4 ± 18,43	729,2 ± 24,44*	675,87 ± 15,16	733,22 ± 15,14*
PaO_2 , мм рт.ст.	81,06 ± 1,02	91,53 ± 1,51*	65,61 ± 1,31	91,33 ± 2,51*
ВЭ (МОД/ПО ₂)	30,25 ± 1,32	27,11 ± 1,52*	33,42 ± 1,14	31,52 ± 1,33
КЭДЦ, мл	12,16 ± 0,21	13,69 ± 0,17*	9,16 ± 0,24	10,85 ± 0,21*
ГЭ (МОК/ ПО ₂)	17,33 ± 0,21	16,65 ± 0,14*	26,34 ± 1,32	22,35 ± 1,10*
КП, мл	3,08 ± 0,03	3,25 ± 0,03*	1,75 ± 0,06	3,21 ± 0,02*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные отличия с показателями до оксигенотерапии, где $q_A O_2$ – скорость поступления кислорода в альвеолы, $q_a O_2$ – скорость транспорта кислорода артериальной кровью, PaO_2 – напряжение кислорода в артериальной крови, ВЭ – вентиляционный эквивалент, КЭДЦ – кислородный эффект дыхательного цикла, ГЭ – гемодинамический эквивалент, КП – кислородный пульс.

Перечисленные изменения в легких обусловили увеличение влагообразования и влаговыделения, улучшение сурфактантной системы легких, уменьшение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран, что привело к клиническому улучшению и более благоприятному течению бронхиальной астмы. Таким образом, энтеральная оксигенотерапия оказала положительное влияние на метаболические процессы в легких и привела к улучшению вентиляционной и диффузионной способности легких.

Об уменьшении процессов перекисного окисления липидов после энтеральной оксигенотерапии доказывало достоверное ($p < 0,05$) уменьшение содержания малонового диальдегида у больных астмой легкой степени тяжести с 68,35 ± 2,16 до 58,15 ± 2,51 мкмоль/л, у больных средней степени тяжести с 128,54 ± 7,31 до 61,24 ± 1,2 мкмоль/л.

Для инактивации образовавшихся при оксигенотерапии активных форм кислорода, усилилась антиоксидантная система организма, о чем свидетельствовало увеличение в крови содержания глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы. Содержание глутатионпероксидазы увеличилось у больных легкой степени тяжести с 97,36 ± 2,62 до 178,52 ± 2,52 гНв/мин, у больных средней степени тяжести с 125,34 ± 3,21 до 225,14 ± 4,2 гНв/мин.

После энтеральной оксигенотерапии у больных легкой степени тяжести уровень супероксиддисмутазы увеличился с 3,05 ± 0,21 до 3,68 ± 0,03 SED, средней степени тяжести – с 2,69 ± 0,12 до 3,45 ± 0,11 SED. Повышение активности процессов свободнорадикального окисления компенсировалось увеличением антиоксидантной защиты, что привело к постепенному снижению до нормы интенсивности иммунного ответа на различные антигены, торможению освобождения эндогенных бронхоконстрикторов. Кислород вызывал уменьшение образования слизи клетками мерцательного эпителия бронхов и усиливал мукоцилиарный клиренс.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствовали о высокой эффективности энтеральной оксигенотерапии в лечении бронхиальной астмы. Энтеральная оксигенотерапия привела к улучшению внешнего дыхания, метаболических процессов в легких, нормализации

системы кровообращения, улучшению дыхательной функции крови, уменьшению процессов перекисного окисления липидов и усилению антиоксидантной системы, повышению экономичности и эффективности кислородного режима у больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести. Оксигенотерапия способствовала улучшению доставки кислорода в легкие, альвеолы, скорости транспорта кислорода артериальной кровью, повышению потребления кислорода, что привело к снижению гипоксии у больных бронхиальной астмой. Таким образом, метод энтеральной оксигенотерапии можно рекомендовать в комплексном лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой.

Список литературы

1. Агапитова Л.Э. Применение кислородного коктейля – доступный метод оксигенотерапии // Курортные ведомости. – 2006. – №2. – С. 35.
2. Архипенко Ю.В. Гипоксия и реоксигенация: плюсы и минусы активации кислорода // Гипоксия. Механизмы. Адаптация. Коррекция: материалы 2-й Всероссийской конференции. – М., 1999. – С. 6–7.
3. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. – М.: Медицина, 2006.
4. Жилин Ю.Н. Применение пермеаторов, концентраторов и генераторов кислорода в лечении дыхательной недостаточности // I Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. – Киев, 1990 – 224 с.
5. Жилин Ю.Н. Кислородо-аэрозольтерапия в повседневной медицинской практике: методическое пособие. – М.: ООО «Интер-Этон», 2006.

Рецензенты:

Хацуков Б.Х., д.м.н., профессор, зав. лечебным отделом Базового Республиканского Детского Социально-Реабилитационного центра «Радуга», г. Нальчик;

Асланов А.Д., д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургии Республиканской клинической больницы Кабардино-Балкарской республики, г. Нальчик.

УДК 612.115+618.3-5-089

НЕПРЕРЫВНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

Бышевский А.Ш., Рудзевич А.Ю.

ГОУ ВПО «Тюменская медицинская академия Росздрава», Тюмень, e-mail: alexrud@bk.ru

В наблюдении за 48 женщинами показано, что при беременности, сопровождаемой артериальной гипертензией, появившейся до беременности или во время нее, ускорены непрерывное внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация, а также снижен антиоксидантный потенциал тромбоцитов. Эти изменения существенно усиливаются после родоразрешения кесаревым сечением. Назначение на фоне обычной терапии комплексного антиоксиданта селмевита (5 дней перед родами и 3 дня после родов), ограничивая активацию липидпероксидации, заметно сдерживает рост интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, что может способствовать снижению склонности к тромбообразованию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кесарево сечение, гемостаз, антиоксиданты

CONTINUOUS INTRAVASCULAR COAGULATION IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION BEFORE AND AFTER CESAREAN SECTION

Bishevsky A.Sh., Rudzевич A.Y.

GOU VPO «Tyumen Medical Academy», Tyumen, e-mail: alexrud@bk.ru

In observations of 48 women showed that during pregnancy, accompanied by hypertension, appeared before pregnancy or during the continuous accelerated intravascular coagulation and lipid peroxidation and reduced antioxidant potential of platelets. These changes were significantly enhanced after delivery by caesarean section. Appointment to the usual array of antioxidant therapy selmevita (5 days before delivery and 3 days after birth), limiting the activation lipid peroxidation markedly inhibit the growth of the intensity of intravascular coagulation, which may contribute to the reduction of thrombosis.

Keywords: hypertension, cesarean section, hemostasis, antioxidants

Эпидемиологический анализ показал, что артериальная гипертензия (АГ) увеличивает частоту кровотечений в родах, количество гемотрансфузий, развитие клинически явного ДВС-синдрома [5, 10]. Это определяет актуальность оценки у беременных с АГ состояния гемостаза по уровню в плазме маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген (ВТФ), характеризующего интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови (НВСК) [2, 3] – известно, что у беременных с преэклампсией, особенно при развитии эклампсии, растет уровень D-димеров и других маркеров ВТФ [3, 5]. Считается, что проведение кесарева сечения на фоне артериальной гипертензии сопровождается более выраженной активацией внутрисосудистого свертывания и сопровождается повышенным риском тромбгеморрагических осложнений, чем при самостоятельных родах [10].

Существенно и то, что при гиперкоагулемии любого происхождения активируется липидпероксидация (ЛПО) и снижается антиоксидантный потенциал (АОП), и это находят у беременных с АГ, особенно с преэклампсией. Антиоксиданты (в частности, витамины) успешно используют для коррекции нарушений гемостаза при некоторых заболеваниях, в том числе, и при осложнениях беременности [2, 3].

Цель работы – изучить у беременных и рожениц после операции кесарево сечение изменения НВСК на фоне АГ, оценить связь изменений НВСК с состоянием ЛПО и возможность коррекции этих изменений селмевитом.

Материалы и методы исследования

Наблюдались (таблица) здоровые беременные (30 наблюдений), родоразрешенные через естественные родовые пути, беременные с артериальной гипертензией без протеинурии, родоразрешенные кесаревым сечением (48 наблюдений). Верифицированы диагнозы согласно международной классификации болезней (МКБ-Х). Ранее нами показано, что активация уровня ВТФ и ЛПО у женщин с ранее существовавшей и вызванной беременностью артериальной гипертензией и ЛПО достоверно не отличаются. Это наблюдение позволило нам сформировать общую группу для женщин с нетяжелой АГ, вне зависимости от времени развития АГ [6].

К беременным с ранее диагностированной АГ относили женщин, у которых гипертензия наблюдалась до беременности или была выявлена в течение беременности (при двукратной регистрации артериального давления > более 140/90 мм рт. ст.). Не учитывали данные беременных с тяжелой АГ (диастолическое артериальное давление – 110 мм рт. ст. и выше) и беременных с высокой протеинурией (> 0,3 г/сут). В число обследуемых не включали женщин с эндокринными заболеваниями, симптоматической АГ, тромбоцитопенией (< 100·10⁹/л), высоким уровнем АСТ и АЛТ, с гипербилирубинемией, с внутриутроб-

ной задержкой роста плода, с двумя и более плодами, с хроническими заболеваниями (кроме женщин с эссенциальной гипертензией). Критерии исключения – тяжелая преэклампсия, рождение ребенка в

тяжелом состоянии или весом < 2500 г, кровопотеря в родах (> 1 л), развитие инфекционных осложнений с гипертермией и другими проявлениями метроэндо-метрита или раневой инфекции.

Содержание маркеров ВТФ, состояние ЛПО и АОП перед родами и после них у женщин с физиологической протекающей беременностью и беременных с артериальной гипертензией родоразрешенных кесаревым сечением (АГ-КС).

Показатели	Здоровые беременные (36-37 недель)	Беременные с АГ (неполучавшие селмевит)	Беременные с АГ (получавшие селмевит)
<i>Перед родами</i>			
ПДФ мг/мл	5,4 ± 0,4	5,9 ± 1,2	5,7 ± 1,1
РФМК, мкг/мл	38,1 ± 2,4	40,3 ± 2,8	36,9 ± 2,3
D-димеры, мкг/мл	1,12 ± 0,07	1,21 ± 0,10	1,16 ± 0,12
ДК, А/мг ЛП	0,21 ± 0,02	0,30 ± 0,01*	0,24 ± 0,02»
ТБК, ед./мг ЛП	0,86 ± 0,04	1,14 ± 0,06*	0,90 ± 0,05»
ПИ, мин/мл	40,0 ± 0,3	38,8 ± 0,4*	42,8 ± 0,4»
<i>После самостоятельных родов</i>		<i>После кесарева сечения</i>	
ПДФ мг/мл	9,4 ± 1,7	35,2 ± 1,9*	27,2 ± 1,5*»
РФМК, мкг/мл	49,2 ± 3,1	57,4 ± 2,0*	53,0 ± 2,3*»
D-димеры, мкг/мл	1,36 ± 0,09	2,53 ± 0,11*	2,02 ± 0,09*»
ДК, А/мг ЛП	0,34 ± 0,03	0,52 ± 0,03*	0,46 ± 0,03*»
ТБК, ед./мг ЛП	1,21 ± 0,05	2,01 ± 0,06*	1,70 ± 0,06*»
ПИ, мин/мл	36,2 ± 0,4	24,2 ± 0,5*	32,0 ± 0,6*»

Обозначения: знак * – достоверные отличия в сравнении с показателями у здоровых беременных и родильниц; знак » – достоверные отличия с показателями у женщин, получавших и не получавших селмевит.

Отбор проб крови для оценки гемостаза и ЛПО проводили в 36–37 недель беременности и на 3 сут после операции. Учитывали объем кровопотери при кесаревом сечении, случаи массивной кровопотери (> 1 л), состояние новорожденного (по шкале Апгар на 5 мин). Роды во всех случаях были срочными, дети родились живыми, доношенными. Течение послеродового периода оценивали по частоте осложнений. Смертельных исходов и клинически значимых тромботических осложнений среди наблюдаемых женщин не было.

Части беременных (20 наблюдений), родоразрешенных кесаревым сечением, лечение было дополнительно приемом минераловитаминного комплекса «Селмевит» (изготовитель – ОАО «УфаВИТА», г. Уфа; состав на одну таблетку: витамины А – 0,5, В₁ – 0,75, В₆ – 2,5, В₁₂ – 0,0003, С – 35,0, Е – 7,5, Р – 12,5, РР – 4,0, В₁₅ – 2,5, В_с – 0,5 мг; двухвалентное железо – 0,0025, двухвалентная медь – 0,0004, кальций – 0,025, кобальт – 0,0005, марганец – 0,000125, цинк – 0,002, магний – 0,025 г; селен – 25 мкг; пентавалентный фосфор – 0,03, метионин – 0,1, липоевая кислота – 0,001 г). Вводили по 1 таблетке 2 раза не менее 5 дней до 1-го отбора проб крови и 3–4 дня после родов.

Наиболее активны как антиоксиданты из компонентов «Селмевита» витамины А, Е, В₆, Р и РР (ловушки активных форм кислорода), витамины С и Р (мембранопротекторы), липоевая кислота (протектор HS-групп) и селен (кофактор антиоксидантных энзимов) [Бышевский 2004, 2006, Ушкалова В.Н., 1997].

Для оценки гемостаза пробы крови брали, следуя гемостазиологическим правилам [1]. Скорость НВСК

оценивали по уровню продуктов ВТФ: продукты деградации фибрина (ПДФ), растворимые комплексы мономерного фибрина (РФМК) – фенантролиновый тест, D-димеры – латексная агглютинация с моноклональными антителами (набор «D-dimer test», Roche, фирменная инструкция).

Скорость ЛПО в тромбоцитах оценивали по уровню диеновых конъюгат (ДК) и продуктов, реагирующих с тибарбитуровой кислотой (ТБК). АОП – по длительности периода индукции (ПИ) [7].

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин с АГ изучили уровень маркеров ВТФ и ЛПО до родов и после них. Часть женщин получала селмевит, как указано выше. Из данных таблицы следует, что у беременных с АГ перед родами повышен уровень ВТФ и липидпероксидов (ДК и ТБК), укорочен ПИ, т.е. ускорено ВТФ (т.е. и НВСК) и ЛПО, снижен АОП. Введение селмевита ограничивает рост ЛПО и снижение АОП, уровень маркеров ВТФ до родов достоверно не отличался от показателей у беременных с АГ, которые не получали препарат.

После родов у родильниц, родоразрешенных кесаревым сечением, отмечался значительный прирост маркеров ВТФ. Ускорение внутрисосудистого свертывания произошло как при сравнении с его состоянием

до родов, так и при сравнении с уровнем, наблюдаемым у здоровых родильниц. Отмечен нами рост D-димеров, ПДФ и РФМК, которые являются маркерами тромботической настроженности, сочетаются с данными исследований, указывающих на повышение риска развития тромбозов и кровотечений после кесарева сечения, проведенного на фоне артериальной гипертензии у беременных [10]. Усиление внутрисосудистого свертывания протекало с активацией ЛПО (повысился уровень ДК и ТБК) и снижением АОП (укорочение ПИ). Применение селмевита у беременных и родильниц позволило достоверно ограничить активацию ЛПО и снижение АОП. Изменение перекисного окисления липидов сопровождалось и ограничением роста ПДФ РФМК и ПДФ.

Применение селмевита не позволило снизить уровни продуктов ВТФ до значений, наблюдаемых у здоровых родильниц, однако в сравнении с группой, не получавших селмевит, они были достоверно ниже.

В связи с этим можно ожидать, что ограничение интенсивности ЛПО у наблюдавшихся пациенток способствует снижению риска тромбоза, что показано, в частности, при гипертиреозе, оперативном вмешательстве на простате, на сосудах нижних конечностей при артериосклеротическом их поражении и некоторых других патологических состояниях [1, 3].

Антиоксиданты при гипертензионных состояниях до настоящего времени, главным образом, применяют для снижения риска развития тяжелой преэклампсии, эклампсии, инсультов, что малоэффективно даже в группах высокого риска [9]. Исследуя возможность ограничения скорости НВСК с учетом ранее установленной связи этого процесса с риском тромбгеморрагических осложнений [2, 3, 4], мы получили основания предположить, что антиоксиданты эффективны как неспецифическое средство снижения тромбгеморрагических осложнений после кесарева сечения у женщин с АГ. Утверждать же это категорично можно будет лишь после крупномасштабных клинических исследований.

Заключение. Беременность на фоне артериальной гипертензии протекает у беременных с ускорением НВСК, указывающим на снижение у них толерантности к тромбину. После кесарева сечения НВСК значительно ускоряется, что протекает па-

раллельно росту ЛПО в тромбоцитах, как это находят и при других состояниях с активацией ЛПО [2, 3, 8]. Назначение селмевита, являющегося сильным антиоксидантом, не имеющим противопоказаний (исключение – непереносимость его компонентов), ограничивает сдвиги ЛПО, АОП и НВСК, как и при многих заболеваниях, протекающих и с гиперкоагуляцией, и с ускорением ЛПО [2,5]. Видимо, применение селмевита или других витаминов-антиоксидантов может уменьшить тромбгеморрагические осложнения у беременных с АГ, родоразрешающихся кесаревым сечением.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. – М.: Ньюдиамед-АО, 1998. – 45 с.
2. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Антиоксиданты в коррекции гемокоагуляционных сдвигов. – М.: Медицинская книга, 2004. – 80 с.
3. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Шаповалов П.Я. Витамины, внутрисосудистое свертывание крови и липидпероксидация – М.: Медицина, 2006. – 105 с.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: ФЭН АНТ, 2000. – 367 с.
5. Влияние эстроген-гестагенных препаратов на гемостаз при клиническом применении в гинекологии / В.А. Полякова, А.Ш. Бышевский, С.Л. Галян, И.В. Ральченко. – Тюмень: Изд. ТГУ, 1999. – 103 с.
6. Рудзевич А.Ю. Непрерывное внутрисосудистое свертывание у беременных с артериальной гипертензией / А.Ю. Рудзевич, Е.М. Шаповалова // Вестник Волгоградского гос. мед. университета. – 2008. – №2. – С. 71–74.
7. Ушкалова В.Н. Свободнорадикальное окисление липидов в эксперименте и клинике. – Тюмень: Изд-во ТГУ, 1997. – С. 5–21.
8. Dauil G. Enhanced Lipid Peroxidation and Platelet Activation in the Early Phase of Type 1 Diabetes Mellitus: Role of Interleukin-6 and Disease Duration / G. Dauil, F. Chiarelli, F. Santilli e.a. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 3199–3203.
9. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, HaslamRR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD004227. DOI: 10.1002/14651858.CD004227.pub3.
10. Zhang J. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. / J. Zhang, S. Meikle, A. Trumble // Hypertens Pregnancy – 2003. – №22. – P. 203–221.

Рецензенты:

Корначев А.С., д.м.н., главный научный сотрудник, ФГУ науки «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, г. Тюмень;

Матаев С.И., д.м.н., профессор, директор ФГУ научный центр профилактического и лечебного питания сибирского отделения РАМН, г. Тюмень.

УДК: 616.361-071-006

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА, ОСНОВАННОГО НА ПРИМЕНЕНИИ ГИДРОПРЕССИВНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИИ В КОМПЛЕКСЕ С ТРАДИЦИОННЫМ МРТ ИССЛЕДОВАНИЕМ, У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ СТРИКТУРАМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ

Горохов А.В., Пархисенко Ю.А.

*ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», Воронеж,
e-mail: sanya.gorohov@yandex.ru.*

Представлены возможности предлагаемого нами метода в ранней диагностике причин и уровня билиарной гипертензии. Разработанный диагностический прием при выполнении МРХПГ повышает информативность последнего, во всех наблюдениях позволяет получить полную информацию о степени сужения, опираясь на прямые МР-признаки, точно верифицировать уровень поражения при инфильтративном типе роста опухолевого процесса и уровень фиброзных и инфильтративных изменений при доброкачественных стриктурах желчевыводящих протоков, то есть дает возможность получить изображения тугого наполнения супрастенотически расположенных желчных путей во время исследования. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм, основанный на применении гидропрессивной холангиопанкреатографии в комплексе с традиционным МРТ исследованием, позволил повысить точность дооперационного прогнозирования объема оперативного пособия на 13%.

Ключевые слова: гидропрессивная магнитно-резонансная холангиопанкреатография, желчевыводящие протоки, стриктуры желчных протоков

RESULTS OF THE USE DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM BASED ON THE APPLICATION TRADITIONAL MRI STUDIES IN COMPLEX WITH HYDROPRESSIVE MAGNETIC RESONANCE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY IN PATIENTS WITH BENIGN AND MALIGNANT BILIARY STRICTURES

Gorohov A.V., Parhisenko Y. A..

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Voronezh, e-mail: sanya.gorohov@yandex.ru

The article presents the possibility of our proposed method in the early diagnosis of the causes and level of biliary hypertension. Developed a diagnostic technique when performing MRHPG improves informativeness of the latter, in all cases can get complete information about the degree of restriction, based on the direct MRI signs and accurately verify the level of destruction in the infiltrative type of tumor growth and the level of fibrous and infiltrative changes in benign biliary strictures, then it is possible to obtain images of tight filling suprastenoticheski located bile duct during the study. Developed diagnostic and treatment algorithm based on the application hydropressive magnetic resonans cholangiopancreatography in conjunction with traditional MRI has allowed more accurate preoperative prediction of the operational benefits by 13%.

Keywords: Hydropressive magnetic resonance cholangiopancreatography, bile ducts, bile duct stricture

На современном этапе развития методики магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) обеспечивает неинвазивное получение целостного изображения желчевыводящих путей без использования рентгеноконтрастных препаратов, качество изображений практически не уступает рентгеновским холангиограммам [1, 3, 4].

МРХПГ является вариантом гидрографической методики визуализации на основе RARE- и HASTE – последовательностей. Эта методика основана на получении тяжелого T2-взвешенных изображений (ВИ), на которых протоки имеют высокую интенсивность сигнала за счет наличия в них практически неподвижной жидкости. За счет специального подавления окружающие стриктуры не визуализируются [3, 5, 7].

Однако следует заметить, что МРХПГ имеет ряд недостатков: не позволяет получить полной информации для проведения оценки степени стриктур, обладает низкой информативностью в определении уровня как опухолевого поражения при инфильтративной форме роста, так и уровня фиброзных и инфильтративных изменений при доброкачественных стриктурах внепеченочных желчных протоков, то есть «статичность», неспособность расширить гепатикохоледоха во время исследования, что является одним из ключевых моментов в определении лечебной тактики, то есть сроков и предполагаемого объема предстоящего оперативного лечения [2, 3, 6]. Одним из возможных вариантов решения данных проблем является применение в дополнение к традиционному

МРТ исследованию разработанной нами диагностической методики.

Цель исследования – определить возможности гидропрессивной МРХПГ (ГПМРХПГ) в диагностике доброкачественных и злокачественных стриктур внепеченочных желчных протоков, разработать и внедрить в клинику диагностический и лечебный алгоритм, основанный на применении разработанной нами методики, а также оценить значение метода в выборе лечебной тактики у этих пациентов.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» на базе Воронежской областной клинической больницы №1. В исследование включены 48 пациентов с билиарной гипертензией, вызванной сужением желчных протоков доброкачественного генеза и опухолевыми стриктурами, которые находились на стационарном лечении в хирургическом отделении №1 за период с 2008 по 2011 год. Из них: I группу составили 17(35,4%) пациентов с доброкачественными стриктурами желчевыводящих протоков; II группу – 31(64,6%) больных с опухолевыми стриктурами.

На момент поступления в стационар у всех пациентов производили сбор анамнеза, клинические исследования, УЗИ, ФЭГДС, рентгенографию грудной клетки, запись ЭКГ. При этом важным компонентом, наряду с анализами крови, мочи, биохимическими исследованиями, исследованием системы гемостаза, были специфические исследования крови на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В, С и RW. По результатам УЗИ устанавливалась дальнейшая тактика.

На данном этапе установлены показания и выполнено дренирование желчного пузыря ($n = 9$) и желчных протоков ($n = 39$).

С целью оценки состояния БСДК выполнялась ФЭГДС и дуодено-папиллоскопия. Данное исследование у 19 (39,6%) пациентов позволило выявить причины развития обтурационной желтухи: рак БСДК – 3, косвенные признаки рака поджелудочной железы – 16.

Всем пациентам нашего исследования проводили традиционное МРТ исследование в комплексе с ГПМРХПГ для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных стриктур желчевыводящих протоков, а также с целью определения дальнейшей лечебной тактики.

Исследование брюшной полости проводят по стандартной методике на среднепольном МР-томографе «General Electric» (США) с величиной постоянного магнитного поля 1,5 Тл больным с доброкачественными и злокачественными стриктурами желчных путей при наличии холангиостомы. МРТ брюшной полости выполняют натощак в утренние часы, при этом последний прием пищи рекомендован не позже 19 часов.

Мы использовали в дополнение к существующей схеме следующие шаги.

После получения первичных томограмм пациента извлекают из тоннеля прибора. Поверхностную

магнитную катушку для тела не снимают. Через наружное отверстие холангиостомы 10 мл одноразовым шприцом вводят физиологический раствор со скоростью 0,3 мл/с до появления чувства наполнения – в объеме 7–10 мл. При этом создается повышенное давление в желчном дереве, способствующее расширению желчных протоков до места обструкции. Перекрывать холангиостому дополнительным зажимом для предупреждения вытекания физиологического раствора не требуется, достаточно не вынимать шприц из наружного отверстия. Далее пациента подают в тоннель магнита и проводят МР-холангиопанкреатографию с T2-взвешиванием с насыщением жира длинными TE и высоким турбофактором со следующими параметрами: TR – 2800 мс, TE – 1100 мс, FA – 150°, матрица – 134×256, FoV – 350 мм, толщина среза – 70 мм, без промежутков между срезами.

Срезы ориентируют по аксиальным томограммам перпендикулярно позиции желчного пузыря с повторением этой последовательности 2–3 раза с изменением расчетной позиции срезов через опцию «shift-mean». После получения томограмм пациент извлекается из тоннеля магнита, повышенное давление в желчном дереве ликвидируют при потягивании за поршень шприца и эвакуации введенного физиологического раствора.

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики. Производился корреляционный анализ. При статистической обработке полученных данных рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартная ошибка средней ($\pm m$), средняя ошибка для доли в % ($\pm m\%$) и показатель достоверности отличий (p). Производили оценку значимости различия относительных величин частоты в независимых выборках по *t*-критерию Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В нашем исследовании по нативным МР-томограммам прежде всего нами оценивались следующие показатели:

– состояние печени и поджелудочной железы (расположение, размеры, четкость контуров, структура, наличие очаговых и инфильтративных изменений, состояние паранкреатической клетчатки).

– наличие очаговых и инфильтративных изменений (распространенность процесса, определение топической принадлежности и взаимосвязи с близлежащими органами и тканями, а также прилежащими сосудами).

Мы проводили оценку следующих показателей состояния билиарного тракта по МР-холангиограммам, полученным при МРХПГ и ГПМРХПГ (то есть до и после создания повышенного гидравлического давления в билиарном тракте):

– длина свободного участка общего печеночного протока;

– возможность визуализации зоны слияния долевых желчных протоков;

– длина участка гепатикохоледоха ниже впадения пузырного протока;

- уровень блока;
- протяженность и степень сужения;
- симметричность и равномерность сужения просвета протока выше стриктуры;
- состояние вирсунгова протока;
- степень престенотического расширения.

Диагностическую значимость ГПМРХПГ в комплексном МРТ исследовании пациен-

тов с билиарным блоком некалькулезного генеза можно представить в следующих сводных таблицах в сравнении с МРХПГ.

Диагностические возможности МРХПГ представлены в табл. 1.

Диагностические возможности ГПМРХПГ представлены в следующей сводной табл. 2.

Таблица 1
Диагностические возможности МРХПГ

МР-признаки	<i>M</i>	<i>m</i>	±
Возможность визуализации сегментарных и	0,40	0,13	0,4
Диаметр	4,87	0,41	4,87
Диаметр	4,67	0,34	4,67
Диаметр	8,08	1,34	8,08
Ширина ЖП	24,40	4,57	24,4
Длина ЖП	60,20	12,66	60,2
Длина свободного участка общего печеночного протока	22,27	2,94	22,27
Визуализация зоны слияния долевых желчных протоков	0,87	0,09	0,87
Степень стриктуры	0,20	0,11	0,2
Длина участка ОЖП ниже впадения пузырного протока, мм	23,80	5,25	23,8
Протяженность стриктуры	33,47	5,65	33,47
Диаметр ГПП, мм	3,75	0,46	3,75

Основными преимуществами ГПМРХГ перед МРХПГ является получение более целостного изображения билиарного тракта. Разработанная нами методика позволяет получить прямые МР-признаки, которые дают возможность судить о степени стриктуры, а также дифференцировании границы фиброзных изменений при рубцовых стриктурах, уровень опухолевого поражения стенки желчного протока при злокачественных стриктурах, что нашло свое подтверждение во время оперативного вмешательства.

На основании полученных данных нашего исследования разработан лечебно-диагностический алгоритм, основанный на применении традиционного МРТ исследования в комплексе с ГПМРХПГ у больных с доброкачественными и злокачественными стриктурами желчевыводящих протоков.

После стандартного лабораторно-клинического исследования определяется лечебная тактика, за основу которой положено использование ГПМРХПГ в комплексе с традиционным МРТ исследованием.

Разработанный лечебно-диагностический алгоритм (рисунок), основанный на приме-

Таблица 2
Диагностические возможности ГПМРХПГ

МР-признаки	<i>M</i>	<i>m</i>	±
Возможность визуализации сегментарных и	0,93	0,07	0,93
Диаметр	6,11	0,59	6,11
Диаметр	5,60	0,54	5,6
Диаметр	11,73	1,11	11,73
Ширина ЖП	24,83	4,66	24,83
Длина ЖП	60,20	12,66	60,2
Длина свободного участка общего печеночного протока	23,73	2,49	23,73
Визуализация зоны слияния долевых желчных протоков	0,93	0,07	0,93
Степень стриктуры	0,33	0,19	0,33
Длина участка ОЖП ниже	24,94	5,29	24,94
Протяженность стриктуры	32,47	5,63	32,47
Диаметр ГПП	3,75	0,46	3,75

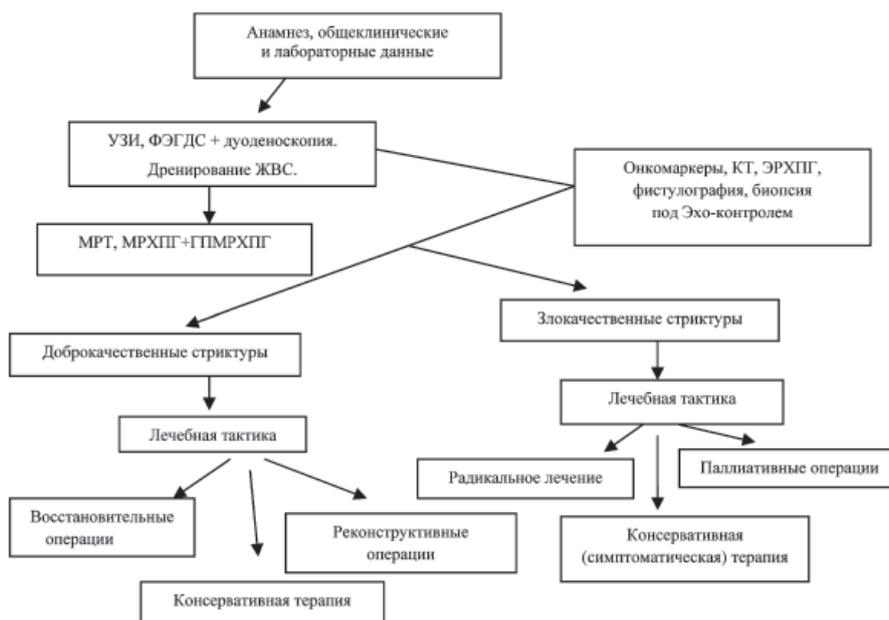
нии ГПМРХПГ в комплексе с традиционным МРТ исследованием, в большинстве случаев позволил установить природу билиарного блока. Информация полученная при комплексном МРТ исследовании, является достаточной для определения лечебной тактики.

Опираясь на данные, полученные при использовании разработанного нами диагностического метода в комплексе с традиционным МРТ исследованием, среди наблюдавшихся пациентов с доброкачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков хирургическое лечение выполнено 13 больным, что составило 76,5%. В 4 (30,8%) случаях произведено при непротяженных стриктурах дистального отдела общего желчного протока эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Во всех наблюдениях при высоких и среднего отдела гепатикохоледоха стриктурах мы осуществляли реконструктивные операции. У одного пациента выполнили наложение холедоходуоденоанастомоза, что составило 7,7%. В 1 (7,7%) случае произведено наложение гепатикоюноанастомоза с энтероэнтероанастомозом и заглушкой, приводящей петли по Шалимову.

У 2 (15,4%) выполнили холецистоэнтероанастомоз с брауновским соустьем и заглушкой, приводящей петли по Шалимову. Гепатикоэнтероанастомоз на выключенной петле по Ру наложен 4 (30,8%) пациентам.

На основании данных, полученных при комплексном МРТ исследовании, пациентам со злокачественными стриктурами нами выполнено хирургическое лечение 24 пациентам, что составило 77,4%, из них: 19 (61,3%) паллиативных операций. Из числа радикально оперированных больных в двух (40%) случаях диагностирован

рак головки поджелудочной железы и трех (60%) наблюдениях выявлен рак фатерова сосочка. Всем пациентам с указанной локализацией поражения выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция в двух (40%) наблюдениях, пилоруссохраняющая панкреатодуоденальная резекция – двум (40%) пациентам и в одном (20%) случае выполнена трансдуоденальная папиллэктомия. У 7 (22,6%) диагностированы неоперабельные и нерезектабельные опухоли, что позволило отказаться от «напрасных» лапаротомий.



Лечебно-диагностический алгоритм

Выводы. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм, основанный на применении ГПМРХПГ в комплексе с традиционным МРТ исследованием, в большинстве случаев позволил установить природу билиарного блока и повысить точность дооперационного прогнозирования объема оперативного пособия на 13%.

Информация, полученная при комплексном МРТ исследовании, является достаточной для определения лечебной тактики. Предложенный нами диагностический метод в комплексном использовании с традиционным МРТ исследованием позволяет отказаться от рентгеноконтрастных методов диагностики, оставив за ними лишь лечебные функции.

Список литературы

1. Климов А.Е. Диагностика и хирургическое лечение стриктур желчных протоков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005.
2. Патютко Ю.И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. – М.: Медицина, 2007. – 448 с.
3. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография и проблема диагностики патологии гепатопанкреатодуоденальной

ной области / Л.М. Портной, Л.Б. Денисова, Е.В. Уткина, В.А. Денисов, И.М. Сафиуллина, Л.Н. Емельянова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2001. – №4. – С. 14–23.

4. DeWitt J., Misra V.L., Leblanc J.K. et al. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results // Gastrointest Endosc. – 2006. – Vol. 64, №3. – P. 325–333.

5. Herwick S., Miller F.H., Keppke A.L. MRI of islet cell tumors of the pancreas // AJR Am J. Roentgenol. – 2006 – №187(5). – P. 472–480.

6. Kaltenthaler E.C., Walters J.S., Chilcott J. et al MRCP compared to diagnostic when biliary obstruction is suspected: a systematic review // BCM Medical Imaging. – 2006. – Vol. 6. – P. 115–116.

7. Kim J.K., Altun E., Pamuklar E., Rivero H., Semelka R.C. Focal pancreatic mass: Distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI. – J.Magn. Reson. Imaging. – 2007. Jul. 3. – №26(2). – P. 313–322.

Рецензенты:

Лаврентьев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж;

Эктов В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии с травматологией, ортопедией и оториноларингологией, Воронежская государственная медицинская академия, г. Воронеж.

УДК: 616.9-61:57.086

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Гущин М.Ю., Голованова В.Е., Бархина Т.Г., Польшер С.А.

УРАМН НИИ морфологии человека РАМН, Москва, e-mail: tbarkhina@mail.ru;
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии», ФМБА, Москва, e-mail: sapolner@yandex.ru

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных, аллергологических, иммунологических показателей и выявлены морфологические изменения слизистых оболочек респираторного тракта у подростков и взрослых больных, страдающих бронхиальной астмой. Показаны особенности течения заболевания в разных возрастных группах, которые свидетельствуют о серьезных повреждениях дыхательных путей, которые нуждаются в коррекции и определяют своеобразие диагностики, клинического течения, терапии и профилактики БА в подростковом периоде. Показано, что наряду с высокой клинической эффективностью, АСИТ способствует высокой регенерации слизистых оболочек дыхательных путей у подростков с БА.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, клиника, морфология (трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия), эпителиальные и стромальные клетки

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES IN BRONCHIAL ASTHMA

Guschin M.Yu., Golovanova V.E., Barkhina T.G., Polner S.A.

Research Institute of Human Morphology of the Russian Academy of Medical Sciences,
Moscow, e-mail: tbarkhina@mail.ru;
FGBU «FSC «Institute of Immunology», FMBA, Moscow, e-mail: sapolner@yandex.ru

A comparative analysis of clinical, laboratory, allergy and immunologic parameters and revealed morphological changes of the mucous membranes of respiratory tract in adolescents and adult patients suffering from bronchial asthma. The features of the disease in different age groups, which showed severe airway injury in need of correction and determine the identity of diagnosis, clinical course, therapy and prevention of asthma in adolescence. It is shown that, along with high clinical efficacy Asit promotes high regeneration of the mucous membranes of respiratory tract infection in adolescents with asthma.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, teenage age, clinical, morphology (scanning and transmission electron microscopy), epithelial and stromal cells

Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) являются самыми распространенными аллергическими заболеваниями дыхательных путей. Клинический опыт показывает, что у пациентов разных возрастных групп данные заболевания имеют ряд особенностей [3-6, 9]. Однако, глубокий анализ клинических и морфологических данных проведен не был. Следует также учитывать тот факт, что слизистые оболочки дыхательного тракта имеют некоторый различный мукоцилиарный клиренс [8] и способность барьерных тканей к аллергенной проницаемости [2]. Поверхности слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей несут весьма перспективную информацию при исследовании динамики этих заболеваний. Сопоставление клинических, иммунологических и морфологических данных у различного контингента больных являлось целью настоящей работы.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе отделения «Бронхиальная астма» ФГБУ Государственного науч-

ного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства и в НИИ морфологии человека РАМН.

Обследовано 57 подростков в возрасте 14–18 лет и 24 взрослых пациента в возрасте от 20 до 54 лет, страдающих БА. В зависимости от особенностей формирования, фаз течения и степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая формы) БА больные были распределены по возрастным группам и по тяжести заболевания. Проведен сравнительный анализ между группой подростков и взрослых больных; в свою очередь в группе подростков проведено сравнение между больными в стадии ремиссии и обострения, а также при раннем дебюте БА.

Оценку степени тяжести, а также терапию и степень контроля БА проводили в соответствии со стандартами GINA. Аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) проводили в стационарных условиях ускоренным методом аллергеном клеща *Dermatophagoides pteronissinus* с частотой 1 раз в год. Средняя суммарная доза составила 5000 PNU за 1 курс АСИТ. Оценка клинической эффективности проводилась после окончания каждого курса, морфологические исследования проводились исходно и после 3-го курса АСИТ.

В работе были использованы клинико-лабораторные, функциональные, рентгенологические и инстру-

ментальные методы исследования, ретроспективный анализ медицинской документации, аллергологические, морфологические, иммунологические, включающие в себя стандартную иммунограмму, уровень ИФγ, IL2, IL4, IL5, IL10; определение уровня гормонов гипоталамогипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови – (Т3, Т4, ТТГ, инсулин, кортизол, тестостерон, СТГ, ТПО, ТТГ, АКТГ), радиоиммунологическим и иммуноферментным методами. Для морфологических исследований нами изучены соскобы слизистой оболочки полости носа (ССПН), смывы и лаважи, а также бронхобиоптаты (БАС, БАЛ, ББ) больных АР и БА. Эти исследования выполнены с помощью сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии и изучения полутонких срезов (ПТС). Провокационный назальный и ингаляционный тесты с карбахолом проводили в соответствии с существующими стандартами.

Проведен анализ амбулаторных карт пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в период с 2004 по 2009 год, и больных, которые находились на стационарном лечении в отделении «Бронхиальная астма» ГНЦ Института иммунологии ФМБА России, в период с 2007 по 2010 год. Изучались причины начала заболевания и особенности клинического течения, результаты клинико-лабораторных и функциональных исследований, обращаемость за медицинской помощью, сроки установления диагноза АР и БА, объем и адекватность проводимой стандартной терапии.

Методы аллергологического и иммунологического обследования

Специфическое аллергологическое обследование больных включало сбор аллергоанамнеза, постановку кожных рiick – тестов с атопическими аллергенами, определение содержания аллергенспецифических IgE- антител к основным группам аллергенов.

Методы статистической обработки

Данные были проанализированы с помощью программ Microsoft® Excel 2003 и Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). При статистическом анализе результатов был выбран 5%-й уровень значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ретроспективного анализа у подростков преобладала атопическая форма БА (88,2%). Дебют БА у 73,8% подростков происходит в возрасте до 15 лет. Установлено, что у подростков преобладает средняя степень тяжести БА – 40,3% (у взрослых пациентов 50%), у 32,8% выявлена легкая степень тяжести (у взрослых 20%) и у 26,9% – тяжелое течение заболевания (30% у взрослых). Среди сопутствующих заболеваний у подростков с БА преобладают болезни ЖКТ – 43,8% (50% у взрослых), вегетососудистая дистония (ВСД) – 45,6% (у взрослых 50%) и эндокринной системы – 35,1% (58%). У 78% подростков выявлен отягощенный семейный аллергологический анамнез, частые ОРВИ в анамнезе, наличие вредных привычек (курение – 42,2%, прием алкоголя – 10,6%).

Аллергологическая характеристика пациентов с БА. Положительные кожные рiick-тесты с различными группами аллергенов выявлены у всех обследованных подростков и у 80% взрослых (табл. 1).

Таблица 1

Спектр аллергенов у обследованных пациентов, %

Положительные рiick-тесты с аллергенами	1-я группа n = 20		2-я группа n = 19		3-я группа n = 18		4-я группа n = 24	
	число лиц	%	число лиц	%	число лиц	%	число лиц	%
Домашняя пыль	12	60	13	68,4	10	55,5	12	50
Клещи домашней пыли	12	60	16	82,4	13	72,2	12	50
Перо подушек	3	15	4	21	3	16,6	3	12,5
Библиотечная пыль	5	25	4	21	4	22,2	7	29
Шерсть кошки	8	40	7	36,8	5	27,8	8	33
Шерсть собаки	5	25	3	15,8	3	16,7	4	17
Шерсть овцы	0	0	2	10,5	2	11,1	1	4
Перхоть лошади	0	0	1	5,2	0	0	2	8
Семейство деревьев	4	20	4	21	4	22,2	4	17
Семейство злаковых трав	2	10	3	15,8	2	11,1	8	33
Семейство сорных трав	5	25	7	36,8	5	27,8	6	25

Пр и м е ч а н и е : 1-я группа – ремиссия; 2 – без ремиссии, 3-я – дебют в подростковом возрасте, 4-я группа – взрослые пациенты.

Широкий спектр бытовых и эпидермальных аллергенов выявлен у подростков 2-й группы, тогда как у подростков 1-й группы было установлено значительно меньшее количество аллергенов. Эти данные свидетельствуют о поддержании аллергического воспаления у пациентов с широким спектром аллергенов.

Таким образом, по результатам аллергологического обследования, у подростков в спектре аллергенов преобладали клещи домашней пыли, а также пыльца деревьев и сложноцветных трав, в то время как у взрослых превалировала сенсibilизация к злакам. У больных с более тяжелой течением БА отмечалась полисенсibilизация.

Наличие аллерген-специфических IgE антител в сыворотке крови исследовали у 30 подростков со средне-тяжелой и тяжелой формой БА. У 24 подростков (80%)

выявлен 3-й или 4-й класс аллерген-специфических IgE антител в сыворотке крови к различным группам аллергенов, который соответствовал данным анамнеза, клиническим проявлениям аллергии и результатам кожного тестирования.

Иммунологическая характеристика подростков с БА. У 17 подростков из всех 3 групп средние значения всех показателей иммунного статуса, как и у взрослых, находились в пределах физиологической нормы.

У 24 подростков с БА (по 8 в каждой группе) определяли уровень интерлейкинов (INF γ , IL2, IL4, IL5, IL10) в сыворотке крови (табл. 2). Учитывая, что подростки с БА в 1-й группе соответствовали по возрасту и диагнозу пациентам 2-й и 3-й групп, они могли служить и группой сравнения.

Таблица 2

Уровень цитокинов у подростков с БА (среднее \pm стандартная ошибка среднего)

Показатели	INF γ	IL2	IL4	IL5	IL10
	пк/мл	пк/мл	пк/мл	пк/мл	пк/мл
1-я группа	5,4 \pm 0,5	31,2 \pm 3,1	38,9 \pm 4,6	4,2 \pm 0,7	20,7 \pm 1,5
2-я группа	3,2 \pm 0,5*	22,7 \pm 2,6*	62,4 \pm 9,7*	12,3 \pm 1,0*	37,8 \pm 2,2*
3-я группа	4,5 \pm 0,6*	25,8 \pm 4,2*	58,9 \pm 9,6*	7,4 \pm 1,1*	30,9 \pm 2,1*
Физиологические значения	9,7 \pm 0,9	33,9 \pm 0,5	21,2 \pm 0,24	2,79 \pm 0,2	19,2 \pm 2,23

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с физиологическими значениями. Во всех группах подростков выявлен цитокиновый дисбаланс, характеризующийся достоверным снижением уровня INF γ и IL2 и повышением содержания IL4, IL5 ($p < 0,05$), что является подтверждением сдвига дифференцировки лимфоцитов в сторону Th2 цитокинового ответа при атопии.

При морфологических исследованиях слизистой оболочки носа и бронхов у подростков с БА выявлены изменения, характеризующиеся в первую очередь дезорганизацией ресничек, нарушением процессов секреции в бокаловидных клетках, расширением межклеточных пространств, а затем активизацией клеток иммунокомпетентного ряда, выраженность которых зависит от тяжести и продолжительности течения БА.

Нами показано, что поверхности эпителиальных клеток верхних и нижних дыхательных путей при АР и БА имеют тенденцию к однотипным изменениям, что, наряду с клиническими данными о гиперреактивности (ГР) этих отделов, которая определялась с помощью провокационных тестов [6], и свидетельствует о едином механизме повреждения эпителия. С помощью СЭМ нами установлено (рис. 1), что наибольшим повреждениям подвергаются реснитчатые

клетки (РК) на всём протяжении дыхательной трубки, но в большей степени в слизистой полости носа. Эти изменения характеризуются дезориентацией, деформацией ресничек, вплоть до их сглаживания, а с помощью ТЭМ обнаруживаются и внутриклеточные деструктивные процессы в этой клеточной популяции. Значительным изменениям подвергаются и бокаловидные клетки (БК), которые, выполняя свою основную защитную функцию, реагируют на повреждение повышением секреторной функции. Эта реакция более выражена в слизистой оболочке носа, который в первую очередь реагирует на аллергическую агрессию [1].

В отдельных участках эпителия наблюдается настолько мощная экструзия секрета БК, что гранулы муцина покрывают плотным слоем эти повреждённые зоны (рис. 2). Выявленность этих изменений имеет прямую зависимость со степенью

тяжести заболевания, ранним его дебютом, динамикой и продолжительностью болезни. Наряду с этим, СЭМ даёт возможность и охарактеризовать изменения сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) в различных отделах дыхательных путей (рис. 3). Наблюдается усиление сосудистого рисунка, его неровности, сужения и расширения, неравномерно располагающиеся в разных участках, но более часто встречающиеся у молодого контингента. Эти данные подтверждаются при исследовании аутоп-

сийного и биопсийного материалов при световой микроскопии [7] и с помощью изучения при ТЭМ. В строении слизистых оболочек носа и бронхов выявляются сосуды МЦР со значительными изменениями во всех структурных компонентах и с тромбоцитами в просвете, непосредственно контактирующими с эндотелиальными клетками. Весь этот комплекс изменений свидетельствует о серьёзных перестройках в морфологии дыхательных путей в ответ на аллергическую агрессию.

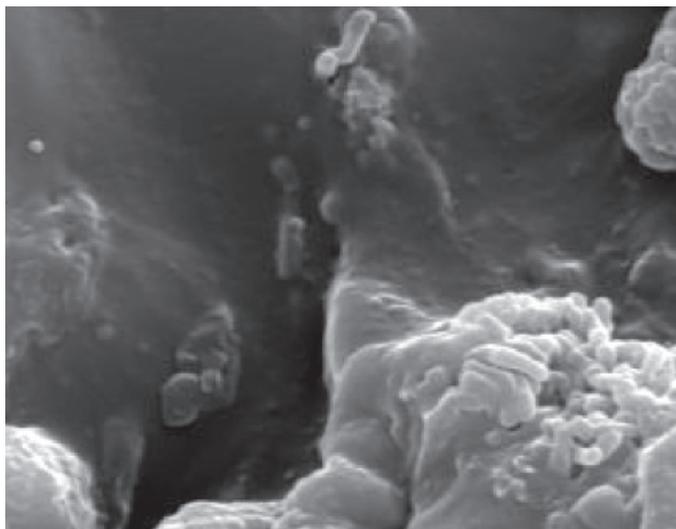


Рис. 1. СЭМ. ССПН. Больной М., 16 лет, дебют БА. Резкие изменения в РК, аппликация форменных элементов крови и макрофагов. Ув. x 4000

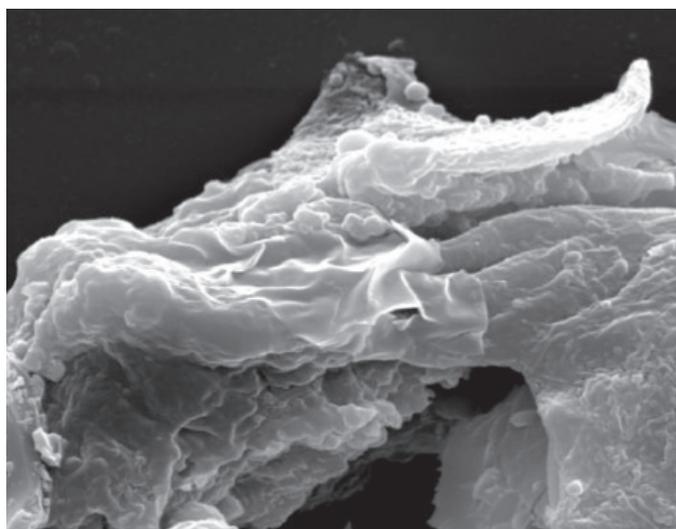


Рис. 2. СЭМ. ССПН. Больной К., 17 лет, АР, БА. Секрет БК покрывает поврежденную поверхность слизистых оболочек. Ув. x 2500

Следует отметить, что АСИТ проводится только при доказанной роли и участии в механизме заболевания IgE. АСИТ является единственным эффективным патогенетически обоснованным методом лечения ал-

лергических заболеваний дыхательных путей. После проведения АСИТ у подростков отмечается более интенсивное снижение реактивности слизистых оболочек носа и бронхов по сравнению с взрослыми, а так-

же более выражены регенерационные процессы эпителиального барьера дыхательных путей, доказанные нами с помощью морфологических методов. Своевременное проведение АСИТ не только уменьшает

клинические симптомы ринита и астмы, но и позволяет снизить количество применяемых фармакологических препаратов и снизить риск перехода заболевания в более тяжелую форму.

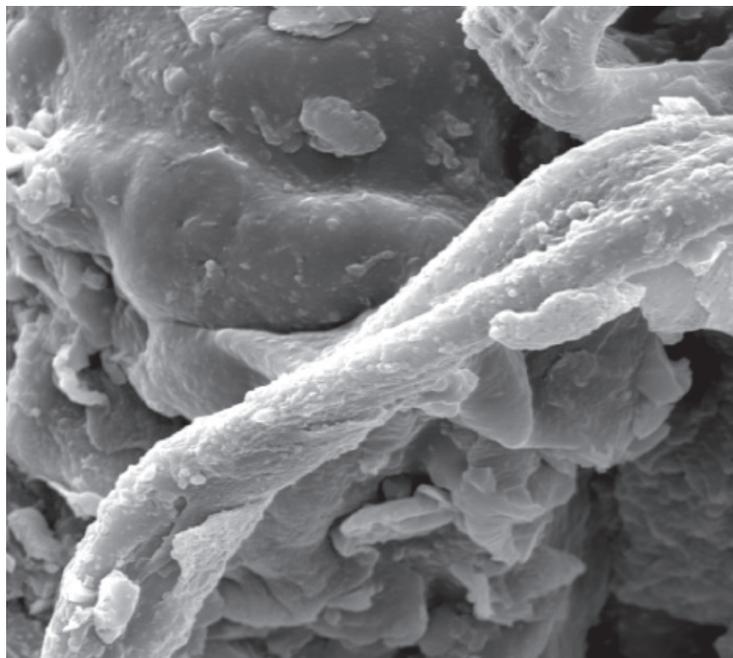


Рис. 3. СЭМ. ССПН. Больной К., 17 лет, АР, БА. Налипание макрофагов на стенки сосудов. Ув. x 2000

Заключение. С помощью комплекса клинических, лабораторных и морфологических методов получен ряд сходных и альтернативных критериев (изменения уровней цитокинов, гормонов, различных популяций клеток дыхательной системы) у подростков и взрослых пациентов. Своевременное назначение адекватной базисной терапии и раннее проведение АСИТ обладают противовоспалительным эффектом, способствующим улучшению морфологических показателей, ведущих к восстановлению эпителиального барьера и регенерации слизистых оболочек дыхательных путей, которая у подростков более выражена. Все это обеспечивает максимальный клинический эффект и позволяет избежать возможных осложнений.

Список литературы

1. Бархина Т.Г., Голованова В.Е. Гушин М.Ю. Ультраструктура аллергического повреждения дыхательной системы // Современные наукоёмкие технологии. – 2010. – №1. – С. 76–77.
2. Гушин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии // Пульмонология. – 2006. – №3. – С. 3–13.

3. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: Пособие для врачей. – М., 2002. – С. 31.
4. Польшнер С.А. Роль иммунных и морфо-функциональных нарушений в формировании и прогнозе аллергического ринита и бронхиальной астмы. Современные подходы к диагностике и терапии: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – С. 307.
5. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. «Многоликая» бронхиальная астма // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №1. – С. 40–52.
6. Роль аллергологического обследования и АСИТ в комплексной терапии тяжелой астмы / Т.А. Червинская, С.А. Польшнер, Т.Г. Вылегжанина, А.А. Юренкова // Российский аллергологический журнал. – 2010. – №1, Вып. 1. – С. 206.
7. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2004. – С. 112.
8. Tobin M.J. Asthma, Airway Biology, and Nasal Disorders in AJRCCM 2003 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 265–276.
9. Cruz A.A., Bateman E.D., Bousquet J. The social determinants of asthma // European Respiratory Journal. – 2010. – Vol. 135, №2. – P. 239–242.

Рецензенты:

Лусс Л.В., д.м.н., профессор, академик РАЕН, зав. научно-консультативным отделением ГУ ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА, г. Москва;
 Михалева Л.М., д.м.н., зав. патологическим отделением ГКБ №31, г. Москва.

АНТИДЕПРЕССИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ СИМУЛЬТАННОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ГЕРИАТРИИ

¹Дмитриева Т.В., ²Гурко Г.И.

¹Главное бюро медико-социальной экспертизы по Белгородской области, филиал № 10,
Белгород, e-mail: tdmitrieva1@mail.ru;

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
Санкт-Петербург, e-mail: info@gerontology.ru

Обоснованы антидепрессивные эффекты реабилитации у пожилых больных с симультанной патологией. Показано, что реабилитационные программы у пожилых пациентов с симультанной патологией способствовали повышению резистентности к стрессовым воздействиям за счет формирования более адекватного стереотипа поведения. В частности, у пациентов, прошедших реабилитационные и образовательные программы в отличие от больных контрольной группы, удлинялась продолжительность сна, снижались количество выкуриваемых сигарет и потребление кофе, пациенты начинали заниматься физической культурой. Применение реабилитации оправдано с точки зрения ее патогенетического и симптоматического действия. В плане оказания помощи пациентам пожилого возраста с симультанной патологией методы реабилитации обладают следующими системными саногенетическими эффектами: вегетостабилизирующий, легкий седативный, анальгезирующий, модуляция секреторной и моторной деятельности гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: пожилые люди, симультанная патология

ANTIDEPRESSIVE EFFECTS OF REHABILITATION IN SIMULTANEOUS PATHOLOGY OF BREATHING AND GASTROENTEROLOGICAL ORGANS IN GERIATRICS

¹Dmitrieva T.V., ²Gurco G.I.

¹The general institute of medical social examination in Belgorod region,
Belgorod, e-mail: tdmitrieva1@mail.ru;

²Institute of bioregulation and gerontology Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg,
e-mail: info@gerontology.ru

In article a positive influence of rehabilitation on depression in patients with simultaneous pathology is proved. The one of the main effects of medical rehabilitation in seniors is stress-resistance and more adequate stereotype of behavior. For example, in patient with program of rehabilitation the such effect as long of sleeping, the quantity of cigarettes, quantity of coffee, physical training is best than in patients without program of rehabilitation. The using of medical rehabilitation have pathogenic and symptomatic basis. In patients with simultaneous pathology medical rehabilitation have such sanogenic effects as vegetative stabilization, sedative effect, analgesic effect, the modulation of secretion and motoric function of gastroduodenal part.

Keywords: elders, simultaneous pathology

Современной тенденцией в гериатрии является рассмотрение лечения и реабилитации с точки зрения роста патологической пораженности пожилых, когда один человек страдает не менее 6–7 заболеваниями [3]. При этом на первый план в оказании лечебно-реабилитационных мероприятий выходят больные с симультанной патологией, которая характеризуется едиными патогенетическими звеньями. Так, наиболее частой формой такого сочетания в пожилом возрасте является взаимное течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖДПК). Такая симультанная патология обусловлена системным гипоксическим состоянием на фоне дыхательной недостаточности при ХОБЛ, активацией провоспалительных иммунных

реакций и оксидативного стресса. Безусловно, наличие симультанной патологии диктует необходимость разработки высокоэффективных схем реабилитации, особенно в пожилом возрасте, которые были бы направлены на повышение качества жизни пациентов, в том числе за счет антидепрессивных факторов [1].

Цель исследования – изучить антидепрессивные эффекты реабилитации больных пожилого возраста с симультанной патологией (с сочетанием ХОБЛ и ЯБЖДПК).

Материалы и методы исследования

В исследование включено 63 человека, из них 58 мужчин, 5 женщин, возраст больных составил от 60 до 67 лет, средний возраст 62,3 ± 1,9 года. Сформировано две группы больных – контрольная ($n = 31$) и основная ($n = 32$). Пациенты контрольной группы получали традиционную терапию. В основной груп-

пе назначены также следующие реабилитационные методы: кинезотерапия в виде групповых занятий, тренажерных тренировок по 40 минут в день, физиолечение – стимуляция дыхательной мускулатуры и миллиметровое воздействие на эпигастральную область, психотерапия и психологическое консультирование, терапевтическое обучение – сформированы небольшие группы пациентов до трех человек, занятия организованы с кратностью не менее 4–5 с применением печатных справочных материалов с изложением данных о возникновении, течении, лечении и реабилитации больных с указанными нозологическими формами. Продолжительность реабилитационных программ составила 3 недели.

Критерии включения в исследование: ХОБЛ средней степени тяжести, ЯБЖДПК средней степени тяжести, неосложненное течение, сопутствующая патология со стороны других органов и систем в стадии компенсации, депрессия легкой степени выраженности.

Критерии исключения: ХОБЛ тяжелого течения, осложненное течение ЯБЖДПК, наличие когнитивных и интеллектуально-мнестических расстройств, затрудняющих контакт с больным и проведение реабилитации, тяжелая сопутствующая патология, стадия декомпенсации сопутствующей патологии.

Эффективность реабилитационных мероприятий оценена по критериям: динамика депрессивного син-

дрома, динамика сопротивляемости стрессу по балльной опросникам.

Для обработки материала использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Математико-статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statgraphics plus for Windows», версия 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявлено, что при применении реабилитации при симультанной патологии в пожилом возрасте происходит уменьшение выраженности симптомов депрессии. Отмечено при этом, что динамика таких показателей, как удовлетворенность жизнью, снижение частоты эпизодов тоски, ощущение безнадежности и низкой оценки жизни носила достоверный характер, $p < 0,05$. В результате суммарная сумма баллов, отражающая выраженность депрессии, в основной группе под влиянием реабилитационных программ снижалась с $19,3 + 1,2$ до $13,9 + 1,1$, причем показатель после вмешательства в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной группе, $p < 0,05$ (табл. 1).

Таблица 1

Динамика симптомов депрессии при включении реабилитационных программ в тактику ведения пожилых больных с симультанной патологией (в баллах)

Критерий оценки	Группы пациентов			
	контрольная ($n = 31$)		основная ($n = 32$)	
	до вмешательства	после вмешательства	до вмешательства	после вмешательства
Удовлетворены ли Вы Вашей жизнью?	3,1 + 0,3	3,4 + 0,1**	3,2 + 0,4	4,5 + 0,2*
Есть у Вас ощущение невостробованности в жизни?	2,5 + 0,1	2,6 + 0,2	2,5 + 0,2	2,6 + 0,1
Часто ли у Вас возникает чувство тоски?	3,6 + 0,3	3,5 + 0,2**	3,7 + 0,4	1,5 + 0,3*
Часто ли у Вас бывает хорошее настроение?	3,5 + 0,1	3,1 + 0,2	3,4 + 0,2	3,3 + 0,2
Бывает ли у Вас чувство беспомощности?	1,3 + 0,2	1,2 + 0,1	1,2 + 0,1	1,1 + 0,1
Вы ощущаете себя полным сил и энергии?	2,5 + 0,1	2,6 + 0,2	2,5 + 0,2	2,4 + 0,2
Есть у Вас ощущение безнадежности жизненной ситуации?	2,2 + 0,1	2,2 + 0,2**	2,4 + 0,2	0,7 + 0,1*
Считаете ли Вы, что окружающие более счастливы?	1,1 + 0,1	1,2 + 0,2	1,2 + 0,1	1,2 + 0,2
Бывает ли у Вас ощущение, что Ваша жизнь ничего не стоит?	2,4 + 0,1	2,5 + 0,3**	2,5 + 0,1	0,9 + 0,1*
Суммарный балл	19,1 + 1,4	18,7 + 1,0**	19,3 + 1,2	13,9 + 1,1*

Примечание: * $p < 0,05$ внутри одной группы;
** $p < 0,05$ между основной и контрольной группой.

Нами выявлено, что реабилитационные программы у пожилых пациентов с симультанной патологией также способствовали повышению резистентности к стрессовым воздействиям за счет формирования более адекватного стереотипа поведения. В частности, у пациентов, прошедших реабилитационные и образовательные программы в отличие от больных контрольной группы, удлинялась продолжительность сна, снижались количество выкуриваемых сигарет и потребление кофе, пациенты начинали заниматься физической культурой, $p < 0,05$ (табл. 2).

При изучении динамики качества жизни пожилых людей с симультанной патологией в основной и контрольной группах выявлено, что наиболее выраженные отличия наблюдались по таким позициям оценки качества жизни, как боязни будущего – соответственно $1,1 + 0,1$ и $3,1 + 0,2$ баллов; способности самостоятельно строить будущее – $4,9 + 0,1$ и $3,2 + 0,2$; восприятие будущего окружающими как человека, способного самостоятельно решать свои проблемы – $4,0 + 0,1$ и $2,1 + 0,2$ балла; степень изоляции от общества – $1,1 + 0,2$ и $2,9 + 0,3$ бал-

Таблица 2

Динамика резистентности к стрессу при применении реабилитационных программ у пожилых людей с симультанной патологией (в баллах)

Критерий оценки	Группы пациентов			
	контрольная (n = 31)		основная (n = 32)	
	до вмеша- тельства	после вме- шательства	до вмеша- тельства	после вме- шательства
«Сплю по 7 – 8 часов еженощно»	2,4 + 0,1	2,2 + 0,3**	2,4 + 0,2	4,3 + 0,1*
«Выкуриваю более 10 сигарет в день»	3,9 + 0,4	4,0 + 0,4**	4,2 + 0,5	2,1 + 0,2*
«Изыскиваю силы в религии»	2,4 + 0,4	2,3 + 0,1	2,5 + 0,2	2,6 + 0,1
«Имею отзывчивых знакомых»	2,5 + 0,3	2,4 + 0,1	2,4 + 0,1	2,3 + 0,1
«Имею одного верного друга, которому всеце- ло доверяю»	2,5 + 0,2	2,6 + 0,4	2,6 + 0,2	2,7 + 0,1
«Употребляю более 3 чашек крепкого кофе в день»	3,4 + 0,6	3,6 + 0,3**	3,4 + 0,2	1,5 + 0,2*
«Регулярно занимаюсь физической культурой»	2,3 + 0,2	2,4 + 0,1**	2,2 + 0,1	4,0 + 0,2*

Примечание: * $p < 0,05$ внутри одной группы;
** $p < 0,05$ между основной и контрольной группой.

ла; боязнь утраты контроля поведения при наступлении смертельной болезни – 2,1 + 0,3 и 3,3 + 0,2 балла, $p < 0,05$. Надо отметить, что по окончании реабилитационных программ в контрольной группе наблюдалось достоверно более низкое качество жизни по сравнению с пациентами основной группы, соответственно 29,4 + 2,1 и 19,7 + 1,9 баллов, $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время известно, что применение широкого спектра немедикаментозных реабилитационных методов способствует формированию системной приспособительной реакции, данные программы обладают свойством рефлексорного и общего воздействия и стимулируют, таким образом, саногенетические механизмы компенсации и иммунитета. С другой стороны, применение реабилитации оправдано с точки зрения ее патогенетического и симптоматического действия [4]. В плане оказания помощи пациентам пожилого возраста с симультанной патологией методы реабилитации обладают следующими системными саногенетическими эффектами: вегетостабилизирующий, легкий седативный, анальгезирующий, модуляция секреторной и моторной деятельности гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта [2]. В проведенном исследовании нами показано, что применение комплексной реабилитации пожилых пациентов с симультанной патологией способствует достижению выраженных медико-социальных эффектов, которые заключаются в формировании антистрессового поведения, снижении выраженности депрессивных расстройств и повышении качества жизни. Это дает основание рекомендовать широкое включение реабилитационных программ в

тактику ведения больных пожилого возраста с симультанной патологией.

Выводы

1. Включение реабилитационных программ в комплекс мер по ведению больных с симультанной патологией способствует повышению их эффективности, что заключается в купировании депрессивных явлений, формировании более выраженного антистрессового поведения и положительной динамике качества жизни.

2. Выявленные положительные эффекты реабилитации у пожилых людей с симультанной патологией свидетельствуют о необходимости более настойчивого внедрения реабилитационных мер в лечебно-диагностический процесс в гериатрической практике.

Список литературы

1. Вальчук Э.А. Патогенез, саногенез и реабилитация / Медико-социальная экспертиза и реабилитация (сборник научных статей), вып. 4; под ред. д. м. н. В.Б. Смычка. – Минск, 2002. – С. 174–180.
2. Вальчук Э.Э., Ильницкий А.Н., Пилипенко В.Д. Организационно-методические аспекты проведения медицинской реабилитации в условиях санаторных отделений реабилитации (инструкция по применению).– Мн.: ГП «НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации», 2002.– 32 с.
3. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов.– М.: Медицина, 2000.–328с.
4. Смычек В.Б. Основы реабилитации (курс лекций).– Минск, 2000.– 132 с.

Рецензенты:

Прошаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород;
Куликовский В.Ф., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иосафа», г. Белгород.

УДК 616-091.5; 616.831-005.8; 616.13-004.6

ПАТОМОРФОЛОГИЯ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФАРКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Евдокименко А.Н.

Научный центр неврологии РАМН, Москва, e-mail: fortune83@gmail.com

Проведено морфологическое исследование головного мозга, его артериальной системы, сердца, дуги аорты и ее ветвей в 138 секционных случаях с инфарктами головного мозга и атеросклерозом церебральных артерий. В 45 случаях инфаркты были одиночными, в 93 – множественными. Установлена величина, локализация и причина возникновения 421 выявленного инфаркта мозга. Показана патогенетическая гетерогенность и основные причины возникновения инфарктов различной величины и локализации. Определена роль распространенности и степени атеросклероза, локализации тромбоза и эмболии артерий мозга, а также состояния коллатерального кровообращения и строения виллизиева круга в возникновении обширных, больших, средних, малых поверхностных и малых глубинных инфарктов в бассейнах артерий каротидной и вертебрально-базилярной систем.

Ключевые слова: патоморфология, инфаркт головного мозга, атеросклероз

PATHOMORPHOLOGY OF CEREBRAL INFARCTIONS AND MAIN FACTORS OF THEIR OCCURRENCE ASSOCIATED WITH ATHEROSCLEROSIS

Evdokimenko A.N.

Scientific centre of neurology RAMS, Moscow, e-mail: fortune83@gmail.com

In 138 cases of brain infarctions and cerebral atherosclerosis was conducted morphologic investigation of brain and its vascular system, aortic arch and its branches as well as heart examination. Infarctions were single in 45 cases and multiple in 93 cases. Size, location and cause of 421 infarcts detected were established. It has been demonstrated the pathogenetic heterogeneity and main causes of infarctions of different size and location. It has been determined the implication of plaque distribution, extent of atherosclerosis, thrombus and embolus location, status of collateral circulation and circle of Willis structure in occurrence of extensive, large, medium, small superficial and small deep infarcts located in anterior and posterior circulations.

Keywords: pathomorphology, cerebral infarction, atherosclerosis

Атеросклероз является одной из важнейших медико-социальных проблем. Обусловленная атеросклерозом патология сосудов головного мозга (ГМ) является наиболее частой причиной развития ишемических нарушений мозгового кровообращения, которые занимают основное место в структуре сосудистой патологии мозга, при этом ишемический инсульт развивается в 4 раза чаще, чем геморрагический [2]. Патогенез инсульта при этом заболевании отличается большим разнообразием, что связано с характером и продолжительностью его течения, нарастанием степени выраженности и распространенности атеросклеротических изменений в сосудистой системе различных органов и, прежде всего, ГМ, что в ряде случаев затрудняет выявление ведущего фактора возникновения ишемического инсульта. В то же время правильная трактовка его патогенеза имеет решающее значение, так как определяет тактику лечения и методы предупреждения повторных нарушений мозгового кровообращения.

Наиболее тяжелой формой очаговой сосудистой патологии мозга, развивающейся при атеросклерозе церебральных артерий и обуславливающей возникновение ишемического инсульта, являются инфаркты раз-

личной величины, локализации и давности, возникающие в бассейнах артерий как каротидной (АКС), так и вертебрально-базилярной систем (АВБС).

Современные методы ангио- и нейровизуализации, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяют осуществлять прижизненную диагностику структурных изменений сосудов и ткани ГМ, в том числе выявлять инфаркты ГМ, их величину, локализацию и давность. Однако данные методы существенно уступают по точности результатам морфологического исследования мозга, которое до настоящего времени остается наиболее достоверным методом верификации как изменений ГМ и его сосудов, так и патогенеза инфарктов ГМ. Тем не менее в литературе имеются немногочисленные работы с морфологическим исследованием ГМ и его сосудистой системы в случаях с одиночными или множественными инфарктами.

Целью настоящего исследования явилось изучение патоморфологии и основных факторов возникновения инфарктов ГМ различной локализации, величины и давности в бассейнах АКС и АВБС при атеросклерозе на большом унифицированном патологоанатомическом материале.

Материал и методы исследования

Проведено макро- и микроскопическое исследование ГМ и его сосудистой системы в 138 секционных случаях с инфарктами ГМ, возникшими при атеросклерозе. Среди умерших больных было 93 мужчины и 45 женщин в возрасте от 38 до 89 лет (средний возраст 63 года). Артериальную систему ГМ в каждом случае исследовали на всём протяжении: магистральные артерии головы (внутренние сонные (ВСА) и позвоночные артерии с обеих сторон); экстрацеребральные артерии (артерии базальной поверхности мозга, включая артериальный (виллизиев) круг большого мозга, средние мозговые (СМА), передние мозговые (ПМА), задние мозговые (ЗМА), мозжечковые, базилярную артерии, их ветви на верхнелатеральной и медиальной поверхностях полушарий ГМ), а также их интрацеребральные (перфорирующие) ветви; сосуды микроциркуляторного русла ГМ. Проводилась также оценка атеросклеротических изменений общих сонных артерий, аорты и ее ветвей, коронарных артерий и обусловленных ими изменений сердца.

При макро- и микроскопическом исследовании мозга в каждом случае определялись число и вид инфарктов ГМ, их величина, локализация, выраженность процессов организации. На основании полученных данных о характере атеросклеротических изменений церебральных артерий, изменениях сердца, а также результатов макро- и микроскопического исследования ГМ устанавливался патогенез каждого инфаркта мозга. При статистической обработке данных для выявления различий использовался критерий Манна-Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования в 138 секционных случаях выявлен 421 инфаркт. Среди инфарктов наиболее многочисленными были средние и малые глубинные инфаркты, составившие 38 и 33% всех инфарктов. Обширные, большие и малые поверхностные инфаркты обнаруживались реже (7, 8 и 14% соответственно). В 68 случаях инфаркты различной величины локализовались в бассейне АКС, в 36 – в бассейне АВБС, в 34 – в бассейнах артерий обеих систем. При этом в каротидном бассейне преобладали средние инфаркты, в вертебрально-базилярном бассейне – малые глубинные инфаркты, при локализации инфарктов в бассейнах артерий обеих систем наиболее многочисленными были средние и малые глубинные инфаркты. Результаты исследования показали, что лишь в 45 случаях инфаркты ГМ были одиночными (обширными, большими или средними), а в 93 выявлялось от 2 до 15 инфарктов в одном случае, среди которых преобладали средние и малые глубинные инфаркты.

Согласно классификации, принятой в Научном центре неврологии РАМН [1], к обширным инфарктам относятся инфаркты, распространяющиеся на весь бассейн ВСА, позвоночной и базилярной артерий,

к большим – инфаркты, занимающие весь бассейн ПМА, СМА или ЗМА или локализующиеся в бассейне крупных ветвей позвоночной и базилярной артерий. Согласно клиническим и морфологическим исследованиям, при таких инфарктах наблюдается самый плохой прогноз и наиболее высокий уровень летальности [1, 4]. Во всех случаях обширные и большие инфаркты были свежими или имели лишь начальные признаки организации. Пациенты с обширными и большими инфарктами умирали в ранние сроки от начала инсульта, основная причина смерти таких больных – отек ГМ с вклиниванием ствола его и участков мозжечка в большое затылочное отверстие, в единичных случаях больные умирали вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности или массивной тромбоэмболии легочного ствола и легочных артерий.

Все обширные и большие инфаркты были связаны с обтурацией просвета церебральных артерий, а именно ВСА, СМА, ЗМА, интракраниальной части позвоночной или базилярной артерий, что согласуется с данными литературы [1]. Причиной их в большинстве случаев являлся обтурирующий атеротромбоз артерий (58%), более чем в 2 и 4 раза реже – кардиогенная и артерио-артериальная тромбоэмболия ($p < 0,05$). При этом всего 1 большой инфаркт в стволе мозга был связан с тромбоэмболией позвоночной артерии из сердца, все остальные инфаркты эмболического генеза локализовались в бассейне АКС.

В каротидном бассейне только в половине случаев с обширными и большими инфарктами тромбы закрывали просвет мозговых артерий, препятствуя тем самым кровотоку по виллизиеву кругу. В остальных случаях просвет их оставался свободным, и была обтурирована только ВСА вплоть до ее интракраниальной части. В этих случаях в артериях мозга выявлялось множество резко стенозирующих атеросклеротических бляшек, обнаруживался острый инфаркт миокарда или отмечались такие варианты и аномалии строения виллизиева круга, как задняя трифуркация или квадрифуркация ВСА, а также разобщенный виллизиев круг при отсутствии одной или обеих задних соединительных артерий. Эти факторы затрудняли компенсацию недостаточного притока крови к мозгу из системы, противоположной ВСА, и вертебрально-базилярного бассейна через переднюю и задние соединительные артерии.

Средние инфаркты локализуются в бассейне крупных ветвей ПМА, СМА, ЗМА, позвоночной и базилярной артерий [1]. Основной причиной смерти больных со средними инфарктами являлась тяжелая сопутству-

ющая экстрацеребральная патология – в основном острая сердечно-сосудистая недостаточность и тромбоэмболия легочного ствола и легочных артерий, и лишь в четверти случаев – отек ГМ с вклинением ствола его в большое затылочное отверстие в случаях с множественными средними инфарктами. Причины средних инфарктов были более многообразны, чем обширных и больших. Такие инфаркты примерно с равной частотой обуславливались кардиогенной тромбоэмболией, обтурирующим атеротромбозом и tandemным атеростенозом церебральных артерий (29, 28 и 31 % соответственно), реже – артерио-артериальной эмболией (12%) ($p < 0,05$).

Большинство средних инфарктов локализовалось в бассейне СМА (38%), более чем в 2 раза реже – в бассейнах ЗМА и ПМА, зонах их смежного кровоснабжения, в стволе мозга и полушариях мозжечка. Столь частое возникновение инфарктов в бассейне СМА объясняется, с одной стороны, частым выявлением в ней резко стенозирующих атеросклеротических бляшек и развитием tandemного атеростеноза в каротидной системе. Это приводит к возникновению инфарктов по механизму сосудистой мозговой недостаточности. С другой стороны, СМА является наиболее крупной из ветвей ВСА, представляет продолжение последней. Этот факт объясняет наиболее частое распространение тромба из ВСА именно в СМА и развитие инфарктов в бассейне ее ветвей по механизму артерио-артериальной и кардиогенной тромбоэмболии.

Были выявлены некоторые патогенетические особенности средних инфарктов различной локализации. Основной причиной средних инфарктов в бассейне СМА служила тромбоэмболия ВСА или ветвей СМА из сердца (43%) ($p < 0,05$). В 2 раза реже такие инфаркты обуславливались артерио-артериальной эмболией из дуги аорты или каротидного синуса, а также обтурирующим тромбозом ВСА (23 и 22%). Лишь 12% инфарктов возникли без закрытия просвета артерий при наличии множества атеросклеротических бляшек в ВСА и СМА. При этом было установлено, что средние инфаркты в бассейне корковых ветвей СМА возникали при обтурации просвета ветвей СМА или ВСА в ее экстра- и интракраниальной части, а также при tandemном атеростенозе АКС. В отличие от этого, средние инфаркты в бассейне глубоких ветвей этой артерии, которые обнаруживались в 3 раза реже, ни в одном из случаев не были связаны с обтурацией ветвей СМА, а возникали только при закрытии просвета ВСА или при tandemном атеростенозе АКС. Фактором,

определяющим локализацию инфаркта в бассейне корковых или глубоких ветвей СМА, являлась степень стеноза этой артерии – соответственно более и менее 50%, на что также указывали некоторые авторы [3].

Средние инфаркты в бассейне ПМА обнаруживались довольно редко. Это можно объяснить тем, что стеноз ПМА встречался значительно реже, чем атеростеноз СМА, а изолированный тромбоз этой артерии не был обнаружен ни в одном случае. Кроме того, при стенозе или окклюзии ВСА роль основного коллатерального пути играет передняя соединительная артерия, при этом в наиболее благоприятных условиях оказывается именно ПМА, получающая кровь непосредственно из передней соединительной артерии [1]. Причинами средних инфарктов в бассейне ПМА примерно с одинаковой частотой служили обтурирующий атеротромбоз ВСА (31%), кардиогенная тромбоэмболия ВСА и ветвей ПМА (38%) и tandemный атеростеноз АКС (23%), в 3 раза реже – артерио-артериальная эмболия (8%) ($p < 0,05$). Было установлено 2 основных фактора, необходимых для возникновения инфаркта в бассейне ПМА при резком стенозе или обтурации просвета ВСА. Во-первых, это гемодинамически значимый стеноз самой ПМА, во-вторых, резкий стеноз противоположной ВСА, что резко снижало возможности коллатерального кровообращения.

Большинство средних инфарктов в бассейне ЗМА возникло при наличии множества стенозирующих атеросклеротических бляшек в позвоночной, базилярной артериях и ЗМА (57%) ($p < 0,05$). Более чем в 2 раза реже такие инфаркты были обусловлены обтурирующим атеротромбозом позвоночной или базилярной артерий (14%), а также кардиогенной тромбоэмболией ветвей ЗМА (29%). Следует подчеркнуть, что, по данным литературы, tandemный атеростеноз не играет существенной роли в возникновении инфарктов в этом бассейне [6]. Однако, за исключением случаев кардиогенной тромбоэмболии, в ЗМА и ее ветвях обнаруживались гемодинамически значимые бляшки, что послужило решающим фактором для возникновения средних инфарктов в этом бассейне. При умеренном стенозе ЗМА недостаточность притока крови хорошо компенсировалась из каротидного бассейна через задние соединительные артерии.

Средние инфаркты в зонах смежного кровоснабжения ПМА, СМА и ЗМА в основном возникали без обтурации просвета церебральных артерий при их tandemном атеростенозе (57%) ($p < 0,05$). Более чем в 2 раза реже они обуславливались атеротромбозом или тромбоэмболией, причем только

ВСА. Было обнаружено, что в подавляющем большинстве случаев с такими инфарктами отмечался умеренный стеноз мозговых артерий (< 50%) в сочетании с гемодинамически значимым стенозом или обтурацией просвета ВСА. В случае резкого стеноза мозговых артерий инфаркты в зонах смежного кровоснабжения сочетались с инфарктами в бассейнах стенозированных артерий.

Средние инфаркты в стволе мозга и полушариях мозжечка возникали в основном при тандемном стенозе АВБС и при тромбозе интракраниальной части позвоночной, базилярной или мозжечковых артерий (34 и 54%). Эмболические инфаркты данной локализации выявлялись крайне редко ($p < 0,05$), что согласуется с результатами ранее проведенных морфологических исследований [1].

Размер малых поверхностных и малых глубоких инфарктов на срезе мозга не превышает 1,5 см в диаметре. При этом малые поверхностные инфаркты локализируются в коре полушария большого мозга или мозжечка, а малые глубокие – в глубоких отделах полушарий большого мозга, мозжечка и в мозговом стволе [1]. По данным литературы, при малых инфарктах отмечается наиболее благоприятный прогноз и самый низкий уровень летальности, при этом до 38% таких инфарктов протекает асимптомно [4, 5]. Подавляющее большинство обнаруженных малых инфарктов были организованными (71%).

Основной причиной малых инфарктов являлся тандемный атеростеноз церебральных артерий (78%). Более чем в 3 раза реже такие инфаркты возникали вследствие обтурирующего атеротромбоза ВСА, позвоночной или базилярной артерий ($p < 0,05$). Возникновение малых, а не крупных инфарктов в данных случаях можно объяснить хорошо развитым коллатеральным кровообращением. Вблизи или в пределах малых инфарктов обнаруживались перекалиброванные артерии в ответ на редуцированный кровоток в них, что проявлялось в виде пролиферации внутренней оболочки артерии с образованием новой эластической мембраны и формированием нового просвета меньшего диаметра. Кроме того, отмечалась пролиферация эндотелиоцитов с образованием сосудистых пакетов с несколькими просветами (так называемых конволютов). Эти изменения являлись показателем недостаточного притока крови к мозгу, который предшествовал развитию инфаркта.

Заключение. Таким образом, инфаркты ГМ, развивающиеся при атеросклерозе, характеризуются большим разнообразием, касающимся их величины, локализации и количества, а также основных патогенети-

ческих факторов их возникновения. Крупные инфаркты патогенетически связаны с обтурирующим атеротромбозом, кардиогенной или реже артерио-артериальной тромбоэмболией церебральных артерий. Атеросклеротические малые глубокие и малые поверхностные инфаркты возникают преимущественно по механизму сосудистой мозговой недостаточности при тандемном атеростенозе магистральных и церебральных артерий в сочетании с экстрацеребральными факторами снижения мозгового кровотока (гемодинамические инфаркты). По такому же механизму возникают и некоторые средние инфаркты.

На величину, локализацию и количество инфарктов мозга значительное влияние оказывает локализация гемодинамически значимого атеростеноза или тромбоза, темп развития стеноза или окклюзии и ишемии мозга, состояние сердца, определяющего уровень системного артериального давления и возможность тромбоэмболии церебральных артерий, а также такие факторы, как состояние коллатерального кровообращения и особенности строения артериального (виллизиева) круга большого мозга. В связи с этим при анализе патогенеза инфарктов ГМ необходимо учитывать результаты исследования всей многоуровневой артериальной системы мозга (от экстракраниальных отделов магистральных артерий головы до микроциркуляторного русла), а также состояние сердца, дуги аорты и ее ветвей.

Список литературы

1. Гулевская Т.С., Моргун В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. – М.: Медицина, 2009. – С. 51–105.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология в России // Журн. неврол. и психиатр. Инсульт (приложение). – 2003. – Вып. 8. – С. 4–9.
3. Bang O.Y., Heo J.H., Kim J.Y. et al. Middle cerebral artery stenosis is a major clinical determinant in striatocapsular small, deep infarction // Arch Neurol. – 2002. – Vol. 59, № 2. – P. 259–263.
4. Pittock S.J., Meldrum D., Hardiman O. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications and prediction of outcome in acute ischemic stroke // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2003. – Vol. 12, №1. – P. 1–7.
5. Ricci S., Celani M.G., La Rosa F. et al. Silent brain infarctions in patients with first-ever stroke: a community-based study in Umbria, Italy // Stroke. – 1993. – Vol. 24, №5 – P. 647–651.
6. Yamamoto Y., Georgiadis A.L., Chang H.M., Caplan L.R. Posterior cerebral artery territory infarcts in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry // Arch. Neurol. – 1999. – Vol. 56, №7 – P. 824–832.

Рецензенты:

Максимова М.Ю., д.м.н., главный научный сотрудник 2-го неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН, г. Москва;

Гулевская Т.С., д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологической анатомии Научного центра неврологии РАМН, г. Москва.

УДК 616.31-089

ВЛИЯНИЕ АУТОГЕННОГО ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕЛЯ В СОЧЕТАНИИ С ВНУТРИКОСТНЫМИ ИНФУЗИЯМИ 0,03 % РАСТВОРА НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА НА УРОВЕНЬ БАЗАЛЬНОГО КРОВОТОКА ДЕСНЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАРОДОНТИТОМ

Ефимов Ю.В., Мухаев Х.Х., Стоматов А.В., Ефимова Е.Ю., Ярыгина Е.Н., Иванов П.В.

*ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,
Волгоград, e-mail: efimovyv@mail.ru;*

*ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», медицинский институт,
Пенза, e-mail: sto-kafedra@yandex.ru*

Изучены показатели уровня базального кровотока по данным лазерной доплеровской флоуметрии с помощью анализатора капиллярного кровотока – ЛАКК-02 НПП «Лазма» при хирургическом лечении больных хроническим пародонтитом. Всего прооперировано 44 пациента, которые были разделены на 2 клинические группы. У пациентов контрольной группы – 19 (43,2%) человек была предпринята традиционная методика операции. Пациентам исследуемой клинической группы – 25 (56,8%) человек, перед заполнением костных карманов аутогенным тромбоцитарным гелем внутрикостно вводили 0,03%-й р-р натрия гипохлорита. Полученные данные показали высокую эффективность метода, что проявилось в положительном его влиянии на восстановление уровня базального кровотока десны.

Ключевые слова: пародонтит, тромбоцитарный гель, внутрикостное, 0,03%-й раствор натрия гипохлорита, ЛДФ (лазерная доплеровская флоуметрия)

INFLUENCE AUTOGENOUS THROMBOCYTOSE GEL IN COMBINATION WITH INTRAOSSEUS INFUSION OF 0,03 % SOLUTION NATRIUM HYPOCHLORIDUM ON THE LEVEL OF BASAL GUMS BLOODFLOW AT SURGICAL CURE PATIENTS WITH CHRONICAL PARODONTITIS.

Efimov Y.V., Moukhaev Kh. Kh., Stomatov A.V., Efimova E.Y., Yarygina E.N., Ivanov P.V.

Volgograd medical state university, Volgograd, e-mail: efimovyv@mail.ru;

Penza state university, medical institut, Penza, e-mail: efimovyv@mail.ru

Indicators of the level of basal bloodflow were studied according dates laser doppler flowmetria with the help analyser capillaral bloodflow – LAKK-02 HPP «Lasma» at surgical cure patients with chronical parodontitis. 44 patients were operated. Patients were divided into 2 clinical groups. the traditional method of treatment was provided at patients of control group 19 (43,2%) persons. While to patients of research-group – 25 (56,8%) persons before the filling bonepockets by autogenous thrombocytose gel in combination with intraosseus infusion of 0,03% solution natrium hypochloridum was used. Obtained dates demonstrated the high effectivenessof method, and this showed in the positive it's influence on the repair of level basal gums bloodflow as healthy persons.

Keywords: periodontitis, platelet gel, intraosseous, 0,03% sodium hypochlorite, LDF (laser Doppler flowmetry)

По данным литературы, ведущими факторами развития пародонтита выступают микробный фактор, выполняющий главную роль в запуске патологического процесса, а также нарушение микроциркуляции в тканях пародонта, приводящее к развитию выраженной их гипоксии. При этом резкое повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению демпферной функции пародонта. Таким образом, развитие воспаления в пародонте вызывает массивные эффекты повреждения в системе зуб–пародонтальная связка – альвеолярная кость – сосудистая сеть пародонта. (Грудянов А.И., 2006, Маланьин И.В., 2005). Исходя из этого ведущим звеном патогенетической терапии больных пародон-

титом является антибактериальная терапия. При этом, если целесообразность местного использования антибиотиков с целью воздействия на патогенную микрофлору зубодесневых карманов, не вызывает сомнений, то другие пути их введения мало эффективны ввиду местного нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла тканей пародонта (Грудянов А.И., Ерохин А.И. 2006).

С целью создания максимальной локальной концентрации лекарственных препаратов в ряде публикаций отмечается целесообразность внутрикостного пути их введения (Бажанов Н.Н., Шалабаев О.Д., 1986; Ефимов Ю.В. 2003, Ефимов Ю.В., 2004, Ефимов Ю.В. с соавт., 2007).

Таким образом, по нашему мнению, при хирургическом лечении больных хроническим пародонтитом будет целесообразным использование метода внутрикостного введения лекарственных препаратов в ходе операции. Это должно способствовать восстановлению микроциркуляции крови в артериоло-венулярном русле десны.

Другой актуальной проблемой хирургического лечения больных хроническим пародонтитом является рациональный выбор препарата для заполнения костных карманов, обладающего не только остеогенными свойствами, но и существенно повышающего ангиогенез. С этих позиций довольно перспективно выглядит использование аутогенного тромбоцитарного геля (Ефимов Ю.В. с соавт. 2010, Altmeppen J et al., 2004).

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных хроническим пародонтитом путем включения в традиционную схему метода внутрикостного введения 0,03%-го раствора гипохлорита натрия в сочетании с аутогенным тромбоцитарным гелем.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 44 человека обо-его пола 1 и 2-го периодов зрелого возраста, оперированных по поводу хронического пародонтита средней степени тяжести. В зависимости от метода лечения все больные были разделены на две клинические группы. У пациентов контрольной группы – 19 (43,2%) человек костные карманы заполняли кровяным сгустком. Пациентам второй клинической группы (исследуемой – 25 (56,8%) человек), перед заполнением костных карманов аутогенным тромбоцитарным гелем внутрикостно вводили 0,03%-й р-р натрия гипохлорита (Ефимов Ю.В., 2004).

С целью обеспечения строго дозированного введения лекарственных препаратов в кость челюсти

при её минимальной травматизации нами разработано оригинальное устройство (Патент на полезную модель № 98894).

Во всех группах хирургическое вмешательство проводилось по традиционной методике (А. Cieszynski, R. Widman, R. Neumann).

Изучение показателей базального кровотока в зонах операции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью анализатора капиллярного кровотока – ЛАКК-02 НПП «Лазма» (Крупаткина А.И. и соавт., 2005). Оценивались следующие параметры: изменение перфузии ткани кровью; динамика кислородной сатурации крови (SO_2); динамика общего уровня кровенаполнения микроциркуляторного русла (V_r). Периодичность клинических наблюдения составила 12-е сутки, через 3,6 и 12 месяцев после операции. Результаты оценивали относительно установленной нормы. С этой целью была обследована группа добровольцев, состоящая из 15 практически здоровых людей и без клинико-рентгенологических проявлений пародонтита. Средние значения исследуемых показателей составили: перфузии – $21,46 \pm 2,12$ у.е.; сатурации – $49,31 \pm 3,15$ у.е.; общего уровня кровенаполнения – $19,12 \pm 1,54$ %. Оценка полученных результатов проводилась по критерию Фишера–Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние показатели уровня базального кровотока перед операцией составили: перфузии – $33,61 \pm 2,23$ у.е. ($p < 0,001$); сатурации – $72,19 \pm 3,34$ у.е. ($p < 0,001$); общего уровня кровенаполнения – $25,18 \pm 1,75$ % ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о выраженном застое крови в артериоло-венулярном русле десны, которое связано с хроническим воспалением в тканях пародонта.

На 12-е сутки после операции у больных обеих клинических групп отмечалось увеличение значений исследуемых показателей (табл. 1).

Таблица 1

Средние диагностические показатели уровня базального кровотока десны у больных хроническим пародонтитом на 12-е сутки после операции ($M \pm m$).

Клинические группы	Средние значения флоуметрии		
	Перфузия	SO_2	V_r
1-я группа	$59,47 \pm 2,34^*$	$77,23 \pm 2,52^{**}$	$31,15 \pm 1,54^*$
2-я группа	$57,48 \pm 2,35^*$	$75,25 \pm 2,41^{**}$	$32,27 \pm 1,23^*$

Примечания:

* – достоверность относительно исходных показателей и установленной нормы;

** – достоверность только относительно установленной нормы.

Интересен тот факт, что при сопоставлении показателей обеих групп между собой достоверной разницы мы не получили.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при наличии хронического воспаления в тканях пародонта операционная травма усугубляет уже имеющиеся наруше-

ния уровня базального кровотока независимо от вида хирургического вмешательства.

Через три месяца после операции у больных 1-й клинической группы показатель перфузии существенно уменьшился относительно предыдущего показателя ($p < 0,001$), однако продолжал оставаться

достоверно больше как относительно исходного ($p < 0,01$), так и относительно показателя установленной нормы ($p < 0,001$; табл. 2).

У больных 2-й клинической группы данный показатель не имел достоверной раз-

ницы с исходным ($p > 0,05$), но продолжал оставаться значительно больше аналогичного показателя, полученного при обследовании здоровых лиц ($p < 0,001$). При сопоставлении показателей обеих групп между собой достоверной разницы мы не получили.

Таблица 2

Средние диагностические показатели уровня базального кровотока десны у больных хроническим пародонтитом через 3 месяца после операции ($M \pm m$)

Клинические группы	Средние значения флоуметрии		
	Перфузия	SO ₂	V _r
1-я группа	45,18 ± 2,23	71,28 ± 2,21	25,31 ± 1,23
2-я группа	39,57 ± 2,54	56,33 ± 3,14	20,14 ± 1,23

Показатель сатурации у больных 1-й клинической группы продолжал оставаться на прежнем уровне и имел достоверную разницу лишь относительно показателя здоровых лиц ($p < 0,001$). У больных 2-й клинической группы этот показатель существенно уменьшился как относительно предыдущего ($p < 0,001$), так и относительно исходного ($p < 0,01$). Относительно показателя здоровых лиц достоверной разницы получено не было ($p > 0,05$).

В эти же сроки наблюдения показатель общего уровня кровенаполнения у больных 2-й клинической группы не имел достоверной разницы с аналогичным показателем здоровых лиц ($p > 0,05$), в то время как у больных 1-й клинической группы эта разница была существенной ($p < 0,01$).

Сопоставление показателей сатурации и общего уровня кровенаполнения, полученных у больных обеих клинических групп между собой, выявило достоверную их разницу.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что использование метода внутрикостных инфузий 0,03%-го раствора натрия гипохлорита в сочетании с аутогенным тромбоцитарным гелем при хирургическом лечении больных хроническим пародонтитом способствует восстановлению уровня базального кровотока уже через 3 месяца после операции.

Дальнейшее наблюдение за больными обеих групп подтвердило наше заключение о высокой эффективности предложенного нами метода.

Список литературы

1. Бажанов Н.Н., Шалабаев О.Д. Внутрикостный лаваж в лечении и профилактике травматического остеомиелита нижней челюсти // *Стоматология*. – 1986. – Т. 65, №1. – С. 25–26.

2. Бояринов Г.А., Векслер Н.Ю. Свойства и сферы применения натрия гипохлорита. (обзор литературы) // *Эффективная терапия*. – 1997. – Т.3, №2. – С. 5–14.

3. Грудянов А.И., Ерохин А.И. Хирургические методы лечения заболеваний пародонта. – М., 2006. – 201 с.

4. Ефимов Ю.В. Эффективность использования внутрикостных инфузий 0,03% раствора натрия гипохлорита в комплексной терапии больных хроническим травматическим остеомиелитом нижней челюсти // *Стоматология*. – 2003. – №6. – С. 32–33.

5. Ефимов Ю.В. Переломы нижней челюсти и их осложнения: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 283 с.

6. Ефимов Ю.В., Мухаев Х.Х., Мишура С.Н., Максютин И.А. Теоретические аспекты внутрикостного введения лекарственных препаратов в нижнюю челюсть // *Стоматология*. – 2007. – Т.86, №6. – С. 18–19.

7. Ефимов Ю.В., Мухаев Х.Х., Поройский С.В., Ярыгина Е.Н. и др. Устройство для внутрикостного введения лекарственных препаратов и внутрикостной анестезии // Патент на полезную модель № 98894, 2010 г.

8. Инновационные технологии при хирургическом лечении хронического пародонтита / Ю.В. Ефимов, Х.Х. Мухаев, А.В. Стоматов, Ю.В. Тельянова и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – № 11 – С. 55–58

9. Крупаткина А.И., Сидорова В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей. – М., 2005. – 60 с.

10. Маланьин И.В. Современные методы комплексной терапии заболеваний пародонта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 38 с.

11. Ипполитов Ю.А., Агапов Б.Л., Ипполитов И. Ю. Денситометрическая оценка и рентгеноспектральный микроанализ адгезии светоотверждаемой бондинговой системы и пломбировочного материала к твердым тканям зуба // *Медицинский алфавит. Стоматология IV*. – 2009. – № 14. – С. 29–33.

12. Altmeppen J., Hansen E., Bonnlander G.L., Horch R.E., Jeschke M.G. Composition and characteristics of an autologous thrombocyte gel // *J. Surg. Res*. 2004. – Vol. 117. – P. 202–207.

Рецензенты:

Фомичев Е.В., д.м.н., профессор, председатель проблемной комиссии ВолГМУ по специальности «Стоматология», г. Волгоград;
Сергеев С.В., д.м.н., профессор кафедры «Стоматология» МИ Пензенский государственный университет, г. Пенза.

УДК 611.9:611.013

СИНТОПИЯ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА В РАННЕМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА НА РАЗНОПЛОСКОСТНЫХ СРЕЗАХ ПО Н.И. ПИРОГОВУ

Железнов Л.М., Щербаков С.М.

Оренбургская государственная медицинская академия, Оренбург, e-mail: shsm0506@yandex.ru

Для изучения особенностей синтопии легких человека в раннем плодном периоде онтогенеза было исследовано 40 плодов обоего пола. С использованием распилов по Н.И. Пирогову в горизонтальной и фронтальной плоскостях, макромикроскопического препарирования, гистотопографического метода и морфометрии получены данные об особенностях синтопии легких на данном этапе онтогенеза. Полученные сведения могут быть использованы при ультразвуковых исследованиях плода и развития фетальной хирургии.

Ключевые слова: плод, синтопия легких, топография

SYNTOPY HUMAN LUNGS IN EARLY FETAL PERIOD ONTOGENESIS IN SECTION FOR N.I. PIROGOV

Zheleznov L.M., Shcherbakov S.M.

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: shsm0506@yandex.ru

For study the characteristics of syntopy human lungs in the early fetal period of ontogenesis was examined 40 fetuses of both sexes. With the use of section to N.I. Pirogov in horizontal and frontal planes, macromicroscopical preparation, hystotopographical method and the morphometric data obtained about the features syntopy lungs at this stage of ontogenesis. The results of this investigation may be recommended for the improvement of the ultrasonographic diagnosis and fetal surgery development.

Keywords: fetus, syntopy of the lungs, topography

В настоящее время широко распространенным является динамическое наблюдение беременных женщин на разных сроках гестации, а также прижизненное магнитно-резонансное и ультразвуковое исследование плода [1]. Данные мероприятия направлены на раннюю диагностику целого ряда пороков развития внутренних органов, в том числе легких и их своевременную хирургическую коррекцию, что в ряде случаев позволяет сохранить жизнь плода [2, 4, 5]. Качественное выполнение таких хирургических вмешательств должно основываться, прежде всего, на соответствующем топографоанатомическом обосновании. На данный момент известны исследования по топографической анатомии трахеи и главных бронхов в раннем плодном периоде онтогенеза человека [3], ультразвуковой анатомии легких плода [6]. Вопросам синтопических взаимоотношений легких с органами средостения в раннем плодном периоде внимания не уделялось.

Цель исследования – изучить особенности синтопии легких человека в раннем плодном периоде онтогенеза на разноплоскостных срезах.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 40 плодах обоего пола в возрасте 16–24 недели из материала коллекции плодов кафедры анатомии человека ОрГМА, полученных с соблюдением этических и деонтоло-

гических норм. В ходе исследования применялись следующие морфологические методы: макромикроскопическое препарирование, метод распилов торсов плодов по Н.И. Пирогову в горизонтальной и фронтальной плоскостях в модификации, разработанной и внедренной на кафедре анатомии человека ОрГМА, (предварительное армирование мягких тканей фиксированного плода перед секцией для предотвращения их смещения в срезе с помощью инъекционных игл, вводимых параллельно плоскости среза), гистотопографический метод, морфометрия. Весь материал был разделен на три возрастные группы: 16–18, 19–21, 22–24 недели, что соответствует началу, середине и концу исследуемого периода.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что на горизонтальных срезах легкие появляются на уровне Th_1 , причем на данном уровне определяется только верхушка правого легкого треугольной или ромбовидной формы. Спереди к верхушке правого легкого прилежит правая подключичная артерия. На уровне верхнего края Th_2 в срезах отмечается появление левого легкого. Правое легкое ромбовидной формы или же имеет вид обратной «запятой», средостенной поверхностью сзади наперед последовательно прилежит к пищеводу трахее и правой плечеголовной вене. Средостенной поверхностью левое легкое соприкасается с левой подключичной артерией. У переднего края левого легкого располагается левая пле-

чеголовная вена или место слияния левых внутренней яремной и подключичной вен. На уровне нижнего края Th₂ в срезах отмечается плечеголовная ствол, а легкие имеют неправильную округлую форму. Правое легкое задним краем и средостенной поверхностью прилежит к смещенной вправо и имеющей округлую форму, трахее. Плечеголовная вена, имеющая просвет в виде овала, определяется у переднего края правого легкого. Задний край и задняя треть средостенной поверхности левого легкого соприкасаются с левой подключичной артерией и левой долей вилочковой железы. На уровне Th₃ правое легкое больше в размерах, имеет форму обратной «запятой», неправильного прямоугольника, левое же легкое в большинстве случаев в виде овала. Крупные сосуды и бронхи в срезах обоих легких располагаются равномерно, причем в правом легком их значительно больше. Задний край и задняя треть средостенной поверхности правого легкого тесно прилежат к правой полуокружности трахеи, средняя треть соприкасается с правой полуокружностью верхней полой вены и правым блуждающим нервом, передняя треть и передний край – с боковой поверхностью правой доли вилочковой железы. Левое легкое несколько меньше правого, имеет отчетливо выраженную косую щель. Задний край, а также задняя треть средостенной поверхности левого легкого прилежат к устью левой подключичной артерии и левому блуждающему нерву. Остальная часть средостенной поверхности и передний край левого легкого соприкасаются с боковой поверхностью более крупной левой доли вилочковой железы. На уровне Th₄ правое легкое больше левого, представлено верхней долей и имеет вид обратной «запятой». Левое легкое в виде «запятой», реже перевернутой капли, и представлено меньшей нижней и большей верхней долями с разделяющей их косой щелью. Крупные сосуды и бронхи располагаются ближе к средней трети средостенной поверхности обоих легких, однако справа их количество больше. Задним краем и задней третью средостенной поверхности правое легкое прилежит к правой полуокружности пищевода, правому блуждающему нерву, в начале исследуемого периода – к правой полуокружности бифуркации трахеи, а в конце исследуемого периода – к правой полуокружности правого главного бронха. Средней третью – соприкасается с правым диафрагмальным нервом, правой полуокружностью верхней полой вены, а на уровне нижнего края Th₄ еще и с правой легочной артерией; передней третью и передним краем – с правой долей вилочковой же-

лезы. Левое легкое прилежит задним краем и задней третью средостенной поверхности к левой полуокружности пищевода, левому блуждающему нерву и левой полуокружности нисходящей аорты. Остальная часть средостенной поверхности и передний край – соприкасаются с левой долей вилочковой железы.

На уровне Th₅ во всех исследуемых периодах на горизонтальных срезах правое легкое имеет форму обратной «запятой», левое же легкое, в большинстве случаев, перевернутой капли. На данном уровне в срезах отмечается косая щель правого легкого. Нижняя доля правого легкого в начале исследуемого периода незначительно меньше, по сравнению с конечным периодом. Нижняя доля левого легкого на протяжении изучаемых периодов в размерах существенно не изменяется и незначительно больше нижней доли правого легкого. На данном уровне во всех периодах изучаемого онтогенеза средостенная поверхность правого легкого задней третью соприкасается с латеральной полуокружностью правого главного бронха, средней третью – с верхней полой веной и правой легочной артерией, передней третью и передним краем – с правой долей вилочковой железы. Задний край и задняя треть средостенной поверхности левого легкого контактируют с левой полуокружностью нисходящей аорты и левой легочной артерией. Средняя и передняя трети средостенной поверхности, а также передний край соприкасаются с левым предсердием и левой долей вилочковой железы. В конце исследуемого периода на уровне Th₅ в срезах легких возрастает количество и калибр наиболее крупных бронхов и сосудов, а характер синтопических взаимоотношений существенно не изменяется. Во всех исследуемых периодах на горизонтальных срезах на уровне Th₆ правое легкое имеет форму обратной «запятой», представлено нижней и средней долями одинаковых размеров. На данном уровне правое легкое несколько больше левого. В воротах правого легкого отчетливо определяются средний и нижний долевыми бронхи, легочные артерия и вена. Левое легкое в виде «запятой» представлено большей нижней и меньшей верхней долями. В воротах левого легкого располагаются нижний долевым бронх, легочные артерия и вена. Задним краем правое легкое прилежит к непарной вене, правой полуокружности пищевода и правому блуждающему нерву; задней третью – к левому предсердию, средней, передней третями и передним краем – к правому предсердию. Левое легкое задним краем соприкасается с левой полуокружностью грудной аорты,

задней и средней третями средостенной поверхности – с левым предсердием, передней третью и передним краем – с левым желудочком. В начале исследуемого периода на уровне Th₇ правое легкое в виде обратной «запятой» представлено равными нижней и средней долями. Левое легкое представлено большей нижней и меньшей верхней долями и имеет форму перевернутой капли. На данном уровне во всех исследуемых периодах правое легкое существенно больше левого. Крупные бронхи и сосуды обоих легких сгруппированы в нижних долях, в проекции ворот, где отчетливо определяются впадающие в левое предсердие легочные вены. Правое легкое задним краем прилежит к непарной вене, правой полуокружности пищевода, правому блуждающему нерву и частично к левому предсердию. Всей средостенной поверхностью и передним краем правое легкое плотно соприкасается с левым и правым предсердиями. Задний край левого легкого прилежит к левой полуокружности грудной аорты, средостенная поверхность и передний край – к левому желудочку. В конце исследуемого периода легкие несколько больше по сравнению с начальным периодом, а характер расположения анатомических структур и синтопические взаимоотношения существенно не изменяются. Во всех исследуемых периодах на уровне Th₈ правое легкое неправильной округлой формы и представлено нижней долей. Левое легкое больше правого, имеет вид «запятой», представлено большей нижней и меньшей верхней долями. Следует указать, что на данном уровне в срезах передний край определяется только у левого легкого. Крупные сосуды и бронхи обоих легких в срезах распределены равномерно. Правое легкое задним краем прилежит к правой полуокружности пищевода и правому блуждающему нерву, средостенной поверхностью тесно соприкасается с правой полуокружностью нижней поллой вены.

Задний край левого легкого контактирует с левыми полуокружностями грудной аорты и пищевода, а также с левым блуждающим нервом. Всей средостенной поверхностью и передним краем левое легкое прилежит к левому желудочку сердца. Описанные синтопические взаимоотношения наблюдаются во всех исследуемых периодах. На уровне верхнего края Th₉ во всех исследуемых периодах легкие представлены только нижними долями и имеют форму полумесяца. На данном уровне передние края легких не определяются, а левое легкое к тому же больше правого. Задним краем правое легкое тесно прилежит к правой полуокружности пищевода, правому

блуждающему нерву и задней полуокружности нижней поллой вены. Левое легкое задним краем и средостенной поверхностью соприкасается с левой полуокружностью пищевода и левым блуждающим нервом. В начале исследуемого периода правое легкое не определяется на уровне тела Th₉, а левое – на уровне нижнего края Th₉. В конце изучаемого периода правое легкое не определяется на уровне нижнего края Th₉, левое же легкое выглядит в виде узкой полоски, соответствующей задней полуокружности нижнего края легкого. Левое легкое не дифференцируется на уровне тела Th₁₀. На фронтальных срезах через передние подмышечные линии во всех исследуемых периодах легкие имеют трапециевидную форму с широким основанием. Правое легкое представлено верхней и средней долями, левое легкое – только верхней долей. Следует отметить, что верхушки обоих легких не достигают куполов плевральных полостей, а основания в большинстве случаев – куполов диафрагмы. Отчетливо отмечается более высокое расположение правого легкого по сравнению с левым. Правое легкое незначительно шире левого. Верхней половиной средостенной поверхности правое легкое прилежит к правой доле вилочковой железы, нижней половиной – к правому предсердию. Левое легкое верхней половиной средостенной поверхности прилежит к левой доле вилочковой железы и дуге аорты, имеющей просвет округлой формы. Нижней половиной – соприкасается с левым желудочком сердца. Крупные сосуды и бронхи правого легкого располагаются в средней части средостенной поверхности, а левого – в верхней. На фронтальных срезах через средние подмышечные линии верхушки обоих легких не достигают куполов плевральных полостей, причем верхушка правого легкого находится выше, что отчетливо определяется в начале исследуемого периода. Основаниями легкие располагаются на куполах диафрагмы. Правое легкое представлено верхней и средней долями, левое – верхней и нижней. По сравнению с левым легким, правое несколько короче и шире. Особенностью данного уровня является то, что в срезах представлены ворота обоих легких с расположенными в них элементами корней. Ворота правого легкого длиннее и расположены выше. Среди элементов корня правого легкого отчетливо определяются верхнедолевой и средний долевого бронхи, занимающие в воротах верхнее и срединное положения. Ниже и несколько латеральнее среднего долевого бронха располагается легочная артерия. Легочные вены находятся выше и ниже ле-

гочной артерии. В воротах левого легкого срединное положение занимают верхнедолевой и нижний долевым бронхи. Легочная артерия располагается латеральнее и выше верхнедолевого бронха. Верхняя легочная вена находится на одном уровне с верхнедолевым бронхом и несколько удалена кнаружи. Нижняя легочная вена определяется под нижним долевым бронхом. На фронтальных срезах через задние подмышечные линии легкие сохраняют трапециевидную форму, представлены только верхними и нижними долями. Косая щель правого легкого расположена ниже. Основаниями легкие располагаются на куполах диафрагмы. Верхушка правого легкого находится выше, причем в начале исследуемого периода эта разница существенна. В ходе исследования установлено, что правое легкое шире, короче левого и располагается выше, верхушки обоих легких не достигают куполов плевральных полостей, в начале исследуемого периода правое легкое на уровне Th₄ прилежит к правой полуокружности бифуркации трахеи, а в конце – к правой полуокружности правого главного бронха. Крупные сосуды и бронхи легких определяются ближе к средостенной поверхности, в проекции ворот, по направлению к периферии их калибр уменьшается.

Выводы

1. В целом синтопические взаимоотношения легких в изученном периоде схожи с последующими этапами онтогенеза, но и имеют свои отличия, обусловленные осо-

бенностями жизнедеятельности плода на данном этапе развития.

2. Полученные данные могут учитываться при проведении скрининговых ультразвуковых исследований, а также при выполнении ряда оперативных вмешательств на легких плода.

Список литературы

1. Медведев М.В. Нормальная ультразвуковая анатомия плода / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник. – М.: Реал Тайм, 2008. – 152 с.
2. Пороки развития и наследственные заболевания легких / Б.Е. Бородулин, П.А. Гелашвили, Е.А. Бородулина, И.В. Подсевалова. – Самара: СамГМУ, 2003. – 112 с.
3. Михайлов, С.Н. Топография трахеи и главных бронхов в раннем плодном периоде онтогенеза человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2008. – 24 с.
4. Antsaklis, A. Fetal surgery: new developments / A. Antsaklis // *Ultrasound Rev Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 4, № 4. – P. 245–251.
5. Nyberg, D.A., Mahony B.S., Pretorius D.H. (eds.). *Diagnostic Ultrasound of Fetal Anomalies: Text and Atlas.* – Chicago: Year Book, 1990.
6. Heling K.S. Reliability of prenatal sonographic lung biometry in the diagnosis of pulmonary hypoplasia / K.S. Heling, C. Tennstedt, R. Chaoui, K.D. Kalache, J. Hartung, R. Bollmann // *Prenat Diagn.* – 2001. – Vol. 21. – P. 649–657.

Рецензенты:

Спирина Г.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека, ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава», г. Екатеринбург;

Баландина И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. А.К. Вагнера», г. Пермь.

УДК616.981. 51-575

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕОИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ МОНИТОРИНГА ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ И КОНЦЕПЦИЯ ЛАНДШАФТНОЙ ЭКОЛОГИИ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Жолдошев С.Т., Васикова С. Г., Тойчуев Р.М.

Институт медицинских проблем ЮО, НАН Кыргызстан, Ош, e-mail: saparbai@mail.ru,

Приводится информация по заболеваемости сибирской язвой, географическому распространению очагов и связи заболеваемости с социальными условиями, также приводятся данные о необходимости создания электронного кадастра неблагополучных по сибирской язве пунктов, которые позволят прогнозировать распространение болезни и разработать меры по защите.

Ключевые слова: сибирская язва, электронный кадастр, стационарно неблагополучные пункты, геоинформационная система

PROSPECTS OF THE USING GEOINFORMATIVE ENSURING IN MONITORING OF EPIZOOTIC ACTIVITY IN THE NATURAL CENTRES OF ANTHRAX AND CONCEPT OF LANDSCAPE ECOLOGY OF THE INFECTIONS IN THE ENVIRONMENT NIDI

Joldoshev S. T., Vasikova S.G., Toychuev R.M.

Institute of Medical Problems SB, NAS Kyrgyzstan, Osh, e-mail: saparbai@mail.ru

Summary: Article give the Information of morbidity by antrax, geographical spreading of infections in the environment inidi and liason between morbidity and social conditions, also informaton about indispens of the creating the electronic cadastre of infected by anthrax territories, it will help to realize control of spreading disease and accomplish protection.

Keywords: anthrax, electronic cadastre, stationary contaminated points, geoinformation system

Несмотря на достигнутые успехи мировой науки в разработке и внедрении средств профилактики, диагностики и лечения актуальных инфекций, угроза неожиданного возникновения событий, ассоциированных с чрезвычайными ситуациями эпидемиического характера, не только сохраняется, но и остаётся в ряду приоритетных медицинских и социально-экономических проблем для любого государства [6,9,10]. Ослабление налаженного в течение многих лет ветеринарно-санитарного и эпидемиологического надзора за сибирской язвой, которые являются итогом недостаточного материально-технического оснащения ветеринарной и медицинской служб.

Целью исследования явилось создание электронного кадастра, на этой основе рекомендаций по совершенствованию эпиднадзора и эпизоотологические и эпидемиологические прогнозы

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были взяты области с большим разнообразием структуры и агрохимической характеристики. Для объективной оценки и определения закономерностей проявления сибирской язвенной инфекции в южных регионах Кыргызстана с различными свойствами почвы был проведен сравнительно-исторический анализ данных о стационарно

неблагополучных по сибирской язве пунктах за 50 лет. Использовали почвенные карты и карты землепользования областей, отдельных районов и населенных пунктов, была изучена характеристика почвы непосредственно на ограниченной территории, где имелся случай заражения сибирской язвой.

Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с задачей исследования, мы проанализировали связь между природно-территориальными очагами (на примере Ошской области), которые были сведены в типологические группы ландшафтов, и характеристиками биоценозов в виде многолетних средних показателей. Для изучения эпизоотичности (пространственной сложности) очага применительно к исследуемой территории, состоящей из n -го количества дискретных единиц, мы использовали формулу, предложенную Адамовичем В.Л. и др. [1].

$$K_c = \frac{n \cdot d \cdot x}{S},$$

где K_c – коэффициент сложности природного очага; n – число типологических единиц в природном очаге, связанных с изучаемым объектом; d – доля (%) площади, занятой типологическими единицами от общей пло-

шади природного очага; x – степень контрастности природного очага (баллы); S – общая площадь природного очага.

Полученные показатели K_c мы рассматривали как синтез генетической сложности структур определенной экосистемы с уже сформировавшимися свойствами. Как известно, ландшафтная экология животных входит в раздел зоогеографии и изучает биологические особенности популяций, связанные с отдельными типами ландшафтов. В основе ее метода лежит анализ различия условий существования каждой группировки. При этом тип ландшафта считается одним из характерных внешних признаков, определяющих принадлежность животных к тем или иным биоценозам. Наш анализ был следующим этапом ландшафтной экологии животных, он характеризовал ландшафтную экологию природно-очаговых инфекций и базировался не на анализе, а на синтезе, показатель – K_c . Типологические ландшафты рассматриваются не только по внешним признакам, но и как пространственная система, состоящая из более мелких морфологических частей (урочищ, фаций), что позволяет выявить локальные очаги, определить степень их эпизоотичности, а это – наметить наиболее эффективные противоэпидемические мероприятия и экономичные пути оздоровления территорий[4]. В этом суть предлагаемой нами концепции ландшафтной экологии природно-очаговых инфекций. В качестве картографической основы использовали ландшафтную карту Ошской области М 1:300 000, содержащую легенду, включающую 70 морфологических единиц (типичных урочищ, местностей), образующих в различных пространственных комбинациях 66 природно-территориальных комплексов, сведенных в 9 типологических групп ландшафтов. Ошская область является традиционно неблагополучной территорией в отношении сибирской язвы, здесь зарегистрировано 236 (20,4%) неблагополучных пунктов.

Почвенные очаги сибирской язвы в Ошской области официально диагностируются с 1926 года. За это время удалось документально подтвердить 247 эпизоотических сибиреязвенных очагов (эпизоотический очаг сибирской язвы – местонахождение источника или факторов передачи возбудителя инфекции в тех пределах, в которых возможна передача возбудителя восприимчивым животным или людям, т.е. участок пастбища, водопой, животноводческое помещение, предприятие по переработке продукции животноводства и т.д. Произведено 293 без экзугамии, обеззараживание

составило 26,5% из 340 общего числа выявленных захоронений. За 15 лет выявлено в области 38 случаев эпизоотии сибирской язвы в том числе 24 случая крупного рогатого скота. Не было зарегистрировано заболеваний среди свиней и ослов что, очевидно, связано с неэффективностью регистрации. Ежегодно вакцинация против сибирской язвы животных производится в период стойлового содержания, около 80% поголовья перед выгоном на весенне-летние пастбища и 20% осенью после возвращения с пастбищ животных – народившийся молодняк текущего года рождения. Сотни захоронений болевших сибирской язвой животных, датируемых до 1960 года, сегодня практически невозможно отыскать в связи с утратой каких-либо их ориентиров и карт. В весенне-летний период поры вымываются из скотомогильников на пастбища, что и приводит к заболеванию животных и увеличивает риск заражения людей. Причем 99% всех случаев зарегистрированы в южных областях республики. В связи с внедрением и развитием компьютерной техники стало возможным более оперативно получать, хранить и анализировать информацию о стационарно неблагополучных в отношении сибирской язвы пунктах на территории Кыргызской Республики.

На основе базовых данных Кадастра нами была создана его электронная версия. Всего в Кадастр первоначально было включено 1388 адресов стационарно неблагополучных по сибирской язве населенных пунктов. Первый этап – сбор информации, создание кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве населенных пунктов. Список пунктов был сверен и дополнен на основе данных за последние годы.

Углубленное изучение с включением опроса старожилов позволило дополнительно выявить 57 населенных пунктов, в итоге Кадастр составил 1445 почвенных пунктов (рис. 1), неблагополучных по сибирской язве, в которых учтено 73 вспышки.

На рис. 2 представлены почвенные очаги сибирской язвы в республике, на территории которых имели место случаи заболевания животных в 2001–2009 гг.

Основной результат работы по данному этапу – создание справочника «Регистр стационарно-неблагополучных в отношении сибирской язвы пунктов Кыргызстана», содержащий систематизированную информацию о выявленных очагах [2, 7, 10]. Анализ этой информации дал возможность выявить регионы республики, характеризующиеся разной концентрацией, разной степенью риска в отношении сибирской язвы и тенденцией проявления активности болезни.

Внедренное картографирование значительно повысило познавательную ценность этого исследования не только с точки зрения возможностей дальнейшего сотрудничества различных ведомств в данной области, но и с точки зрения углубленного анализа

данных. Учет и точная информация расположения почвенных очагов сибирской язвы, скотомогильников необходимы при осуществлении предупредительного санитарного надзора при земляных работах.

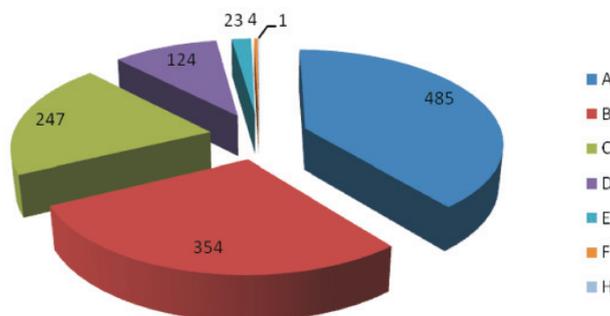


Рис. 1. Почвенные очаги сибирской язвы в разрезе областей:
Обозначения: А – Чуйская область; В – Жалал-Абадская область; С – Ошская область; D – Ыссык-Кульская область; E – Таласская область; F – Баткенская область; H – г. Бишкек



Рис. 2. Стационарно-неблагополучные по сибирской язве пункты в Кыргызстане (по материалам 20-летнего мониторинга)

Второй этап – формирование баз данных; на этом этапе в программе Microsoft Access были созданы динамические базы данных, в которые занесены информация о каждом населенном пункте, где была зафиксирована вспышка сибирской язвы с

указанием области, района, администрации к которой принадлежит населенный пункт; год фиксирования вспышки (таблица).

Электронная база данных стационарно неблагополучных по сибирской язве населенных пунктов (фрагмент).

Область	Район	Администрация	Населенный пункт	Год фиксирования вспышки

Преимущество использования электронных баз данных заключается в том, что они дают возможность более достоверно и наглядно проследить закономерности явления, дают возможность пересчета таблиц по заданным параметрам, создания сводных электронных таблиц, построения графиков и диаграмм, позволяющих наглядно проследить тенденции пространственного и временного распределения явления. Между тем картографирование может значительно повысить познавательную ценность этого исследования с точки зрения углубленного анализа данных. С этой целью нами начались работы по созданию геоинформационной системы (ГИС) стационарно неблагополучных по сибирской язве населенных пунктов [3, 5, 6, 8, 9]. Это дает возможность сопоставления и сравнительного анализа закономерностей распространения неблагополучных по сибирской язве пунктов в республике с природными географическими факторами, такими как характер почв, климат и др., с использованием стандартов ГИС и статистического анализа. ГИС стационарно неблагополучных по сибирской язве населенных пунктов создавался с целью автоматизации процесса сбора, хранения, обработки и выдачи картографической, графической и текстовой информации, отражающей эпизоотологическую обстановку. ГИС предназначена для обеспечения органов власти субъектов республики достоверной и актуальной информацией, служащей основой для принятия управленческих решений, направленных на достижение санитарно-эпидемиологического и экологического благополучия на курируемой территории [3, 5, 6, 8, 9]. Именно поэтому формирование единых подходов к первичной информации о выявленных проявлениях активности сибирской язвы, оптимизация информационных потоков с применением современных технологий являются наиболее важными и актуальными задачами, решаемыми при разработке ГИС. Геобанк предназначен для выполнения ин-

формационных функций долговременного хранения, автоматизированного поиска и обработки сложно организованных показателей эпизоотологического и эпидемиологического состояния окружающей среды и воздействующих на неё факторов. Картографические базы включают цифровые и матричные контурные карты разных уровней детальности, соответствующих различным исходным масштабам. Матричные карты строятся на основе приписывания блокам модели цифровой или кодовой характеристики. Цифровая характеристика определяет среднее значение какого-либо параметра или показателя в данном блоке. Контурные карты строятся путём выделения контуров полей объектов и показателей, имеющих одинаковые характеристики или значения. Картографическая база обзорного уровня включает карты, необходимые для наглядного представления состояния эпизоотологической и эпидемиологической и экологогеологической ситуации. Картографическая база регионального и детального уровней включает матричные карты, содержащие информацию, необходимую, прежде всего, для ведения постоянно действующей модели и моделирования эпизоотологического и эпидемиологического процесса [1, 7, 2]. Фактографическая база данных подразделена на базы данных первичной и обобщённой информации. Базы данных первичной информации включают непосредственно измеренные величины и предварительно обработанные данные по пунктам наблюдений. Конечной целью данного раздела исследований была разработка современной технологии обработки пространственно-распределённых данных для обеспечения мониторинга изменений эпизоотической обстановки и анализа полученной информации. Базы данных обобщённой информации предназначены для обзорного и регионального уровней. Они предназначены для получения общих сведений о территориальных подразделениях, выделяемых на основе административно-

го, геоморфологического и экологического принципов. Соответственно они содержат информацию по административным районам, а также по территориям, относимым к ландшафтным регионам. При разработке электронного кадастра болезней животных учитывали, что информация, обрабатываемая при широкомасштабном эпизоотологическом исследовании, характеризуется большими объёмами, разнообразием данных по формату, наличием многочисленных логических связей [2, 4].

Для организации хранения и обработки таких массивов данных применяются системы управления базами данных (СУБД), на платформе реляционной СУБД – Microsoft

Access были построены приложения баз данных по сибирской язве. Приложение Microsoft Access разрабатывалось в двух вариантах: для банка данных, создаваемого в лаборатории эпизоотологии республики.

Логика формирования реляционной базы подразумевает хранение данных о разных объектах в отдельных таблицах, между которыми устанавливаются связи. Наличие связей между таблицами позволяет объединить данные и в последующем проводить обработку данных существующих отношений между объектами. В схеме на рис. 3 представлены данные приложения по сибирской язве, имеющиеся таблицы и связи между ними.

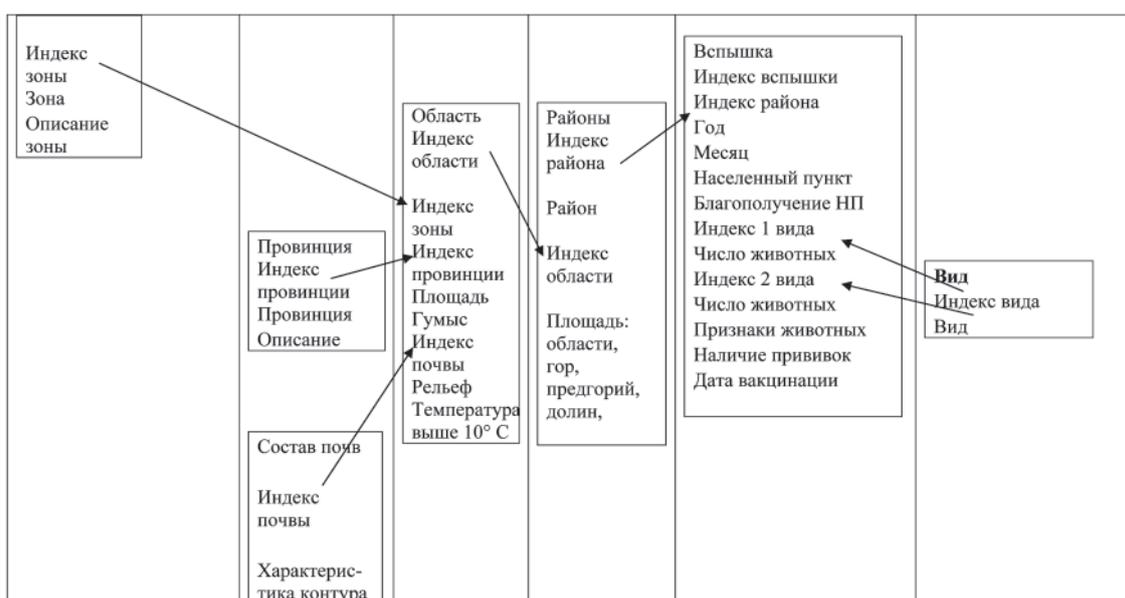


Рис. 3. Данные приложения по сибирской язве, имеющиеся таблицы

Модель пространства, заложенная в разработанных базах даны, обладает двойной системой иерархии:

1. Субъект республики – административный район – неблагополучный пункт.
2. Природно-сельскохозяйственная зона – природно-сельскохозяйственная провинция – природно-сельскохозяйственный округ – административный район (если в районе представлено два и более природно-сельскохозяйственных округа, то учитывается соответствующая часть района) – неблагополучный пункт.

Такая структура пространственных взаимоотношений позволяет одновременно проводить сопряжённый анализ заболеваемости с данными об административных территориях и с данными о природно-сельскохозяйственных условиях. Обработка данных в приложениях осуществляется че-

рез SQL запросы и включает группировку, фильтрацию данных, выведение итоговых значений.

В приложении базы данных по сибирской язве через запросы были выполнены следующие операции: ранжирование субъектов республики по числу вспышек болезни и числу заболевших животных; ранжирование по числу вспышек болезни территорий, различающихся по климатическим условиям, типу и подтипу преобладающих почв; определение видовой структуры заболеваемости и сезонности болезни. Запросы выполнялись по всему периоду исследования и за определённые отрезки времени. Анализ данных электронного кадастра неблагополучных по сибирской язве пунктов за 1950–2009 гг. показал выраженную тенденцию на уменьшение ареала болезни и смещение его в

южные регионы республики. Одновременно был сформирован единый компьютерный банк географической информации, в который вошли данные об административно-территориальном делении республики, природно-сельскохозяйственном районировании с описанием зон — провинций — округов и численности поголовья сельскохозяйственных животных по регионам Кыргызстана за каждый год, начиная с 1951 года. По каждому административному району представлена следующая информация: теплообеспеченность, коэффициент увлажнения, биологический коэффициент, тип рельефа и преобладающий тип почв; общая площадь и площадь угодий (горы, предгорья, долины); общее число, названия и административный статус всех населённых пунктов. При проведении ретроспективных исследований был использован компьютерный банк кадастровых данных о стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктах. В кадастре представлены данные о всех вспышках сибирской язвы с 1951 по 2009 г. Полученные в ходе работы банки данных продолжают постоянно пополняться за счёт поступающих сведений о новых вспышках болезней, продолжения работы с архивами, обработки информации о проведении профилактической иммунизации животных.

Анализ и обобщение перечисленной выше информации решаются с помощью машинной обработки, осуществление которой невозможно без классификации и кодирования объектов и характеризующих их показателей. Все эти данные могут быть использованы для решения вопросов по противодействию заболеваемости сибирской язвой на территории Кыргызстана. Анализ этой информации дал возможность выявить регионы Кыргызстана, характеризующиеся разной концентрацией неблагополучных по сибирской язве пунктов, разной степенью риска в отношении сибирской язвы и тенденцией проявления активности болезни.

Разработанная технология может быть рекомендована для включения в общую методологию осуществления эпизоотологического надзора.

Заключение. Таким образом, представленный фаунистический материал по сибирской язве свидетельствует о наличии предпосылки для существования инфекций, связанных с природой, и дает возможность не систематизации, а ландшафтно-зоогеографического распространения фауны. В едином компьютерном банке были собраны эпизоотические данные и географическая

информация по сибирской язве на территории Кыргызстана, что позволило проводить сопряженный анализ показателей заболеваемости животных и людей и характеристик особенностей неблагополучных территорий.

Список литературы

1. Адамович В.Л. Сущность картографических методов для изучения причинности явлений в медико-географических исследованиях (методологический аспект) // Материалы научного симпозиума по вопросам картографирования для целей охраны природной среды и здоровья человека. Проблемы медико-географических исследований. — М., 1984. — С. 50–103.
2. Варшавский А.А., Тупикова Н.В., Хляп Л.А. О необходимости ведения кадастрово-справочных карт распространения животных // Терофауна России и сопредельных территорий: материалы Международ. совещания. — М., 2003. — С. 66.
3. Использование ГИС-технологий в экологическом мониторинге при решении задач защиты здоровья населения от вредного воздействия факторов экологии: монография / А.С. Володин, А.А. Шапошников, Н.Г. Баранов, В.П. Столяр, В.И. Кутуев. — М.: ЗАО «МП Гигиена», 2008. — С. 304–317.
4. Джупин С.И. Прогнозирование эпизоотической ситуации (на модели эпизоотического процесса сибирской язвы) // РАСХН. Сибирское отделение. ИЭВС и ДВ. — Новосибирск, 1996. — 192 с.
5. Кошкарёв А.В. Геоинформатика. Толкования основных терминов. Программно-аппаратное обеспечение, фонд цифрового материал. Услуги и нормативно-правовая база геоинформатики // Ежегодный обзор. — 1996–1997. — Вып. 3.
6. Кутузов А.В. Формирование ГИС на основе данных биомониторинга (Рыбинское водохранилище) // Терофауна России и сопредельных территорий: материалы Международ. совещания. — М., 2003. — С. 90.
7. Куценогий К.Л., Герасимова М.В., Трубина Л.К. Создание электронных карт для оценки загрязнения и анализа заболеваемости детского населения Ленинского и Кировского районов города. — Новосибирск, 2007. — 222 с.
8. Попов Н. В., Куклев Е. В., Кутырев В.В. Актуальные вопросы геоинформационного обеспечения мониторинга и прогнозирования эпизоотической активности природных очагов чумы и других зоонозных инфекций на территории Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. — 2006. — № 92. — С. 28–30.
9. Хайтович А.Б., Кирьякова Л.С., Дулицкий А.И. и др., Перспективы использования ГИС-технологий в изучении карантинных и других особо опасных инфекций // Проблемы особо опасных инфекций. — 2002. — №84. — С. 174–178.
10. Черкасский Б.Л., Ведерников В.А., Гаврилов В.А. и др., Методологические принципы разработки базы данных «Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации» // Фундаментальные и прикладные проблемы биотехнологии. — Нижний Новгород, 2001. — С. 127–128.

Рецензенты:

Ломов Ю.М., д.м.н., профессор, академик РАЕ, директор института, Ростовский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону;

Гальцева Г.В., д.м.н., старший научный сотрудник, зав. эпид. отделом, ФГУЗ «Причерноморская противочумная станция» Роспотребнадзора, г. Новороссийск.

УДК 61:575

ОЦЕНКА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ПОВЫШЕННОЙ КОНТАМИНАЦИЕЙ БИОСРЕД, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ, ОБЛАДАЮЩИХ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Землянова М.А., Щербина С.Г., Секирина Н.Н.

ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Пермь, e-mail: zem@fcrisk.ru

Проведено цитогенетическое и химико-аналитическое обследование 76 взрослых фертильного возраста, проживающих на промышленно-развитых территориях Пермского края, обратившихся за медико-генетической консультацией по поводу рождения ребенка с множественными врожденными пороками развития или аутосомными болезнями. Выявлено, что у лиц с полиморфными изменениями хромосом в кариотипе имеется высокая ксенобиальная нагрузка веществами, обладающими мутагенной активностью (свинцом, марганцем, хромом, никелем, бензолом, толуолом, этилбензолом, стиролом, формальдегидом).

Ключевые слова: мутагенная активность, контаминация биосред, полиморфные изменения хромосом, химические факторы

ASSESSING CYTOGENETIC CHANGES IN FERTILE ADULTS EXPOSED TO CHEMICAL ENVIRONMENTAL FACTORS HAVING MUTAGENIC ACTIVITY

Zemlyanova M.A., Shcherbina S.G., Sekirina N.N.

FSSI «Federal Scientific Center for Medical and Prophylactic Health Risk Management Technologies» of the Federal State Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Protection and Human Well-Being, Perm, e-mail: zem@fcrisk.ru

We performed a cytogenetic study and analytical chemistry testing in 76 fertile adults living in industrially developed areas of Perm Krai who had consulted a genetic specialist concerning the birth of a child with numerous congenital malformations or autosomal diseases. The findings indicate that those individuals who have polymorphic chromosome changes in their karyotype are exposed to significant levels of xenobiotics having mutagenic activity (lead, manganese, chromium, nickel, benzene, toluene, ethylbenzene, sterol, formaldehyde).

Keywords: mutagenic activity, biological media contamination, polymorphic chromosome changes, chemical factors

Нарушение репродуктивного здоровья, высокая популяционная частота врожденных пороков развития у новорожденных (2–3%), спорадический характер их возникновения в подавляющем большинстве случаев (до 95%), высокая частота эмбриональных и плодовых потерь, обусловленных врожденными пороками развития (80–85%), значимый вклад пороков развития в структуру причин младенческой смертности, заболеваемости и детской инвалидности определяют их чрезвычайное медико-социальное значение [10].

Популяционная частота хромосомных aberrаций у новорожденных составляет 0,6–0,8%, а у новорожденных с множественными ВПР она достигает 40%. Среди факторов риска нарушений репродуктивного здоровья наряду с неуправляемыми (наследственными, соматическими, поло-возрастными) существенное значение приобретают техногенные химические факторы, обладающие репротоксикантной, тератогенной и мутагенной активностью и проникающие трансплацентарно [3, 7].

В настоящее время в условиях сохраняющейся неблагоприятной санитарно-гигиенической ситуации проживают 73% всего населения Российской Федерации [4]. Устойчивое загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды и продуктов питания широким спектром химических соединений, в том числе генотоксикантов, обуславливают актуальность исследования воздействия техногенных химических факторов с мутагенной активностью на развитие хромосомных нарушений у населения.

Эти вопросы являются актуальными для промышленно развитых городов Пермского края, характеризующегося многопрофильным промышленным производством и наличием более 500 крупных и средних предприятий, обуславливающих поступление в атмосферный воздух и в водную среду водных объектов загрязнений с мутагенной активностью. Конечный патологический эффект при этом зависит не только от специфики мутагенного воздействия, но и генотипических особенностей метаболизма организма. В этой связи детектирование

полиморфных изменений хромосом и возможных факторов, провоцирующих их патологическое проявление, приобретает особое значение.

Вышеизложенное определило цель настоящей работы – оценить цитогенетические хромосомные изменения у взрослых фертильного возраста, проживающих в условиях воздействия химических факторов среды обитания, обладающих мутагенными свойствами.

Для достижения поставленной цели оценены уровень и спектр контаминации крови и цитогенетические изменения у взрослых фертильного возраста, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия техногенных химических факторов среды обитания.

Материалы и методы исследования

В ходе выполнения работы обследованием охвачено 76 человек, обратившихся за медико-генетической консультацией по поводу рождения ребенка с множественными врожденными пороками развития или аутосомными болезнями. Обследованные лица проживают на промышленно-развитых территориях Пермского края, характеризующихся стабильным загрязнением атмосферного воздуха химическими веществами, обладающими мутагенной активностью (свинцом, марганцем, хромом, никелем, бензолом, толуолом, стиролом, этилбензолом, формальдегидом).

Лабораторное диагностическое обследование взрослых включало в себя анализ числа и морфологической структуры хромосом стандартным цитогенетическим методом – кариотипированием, при выполнении которого руководствовались рекомендациями, принятыми в отечественной и международной клинической цитогенетике [2, 8], а также нормативными документами МЗ РФ [5]. Визуализацию препаратов осуществляли с использованием системы «Видео-Тест-Карио» версия 3.0. Заключение о кариотипе составляли в соответствии с правилами Международной номенклатуры хромосом ISCN – 2005 [9].

Химико-аналитическое исследование включало определение содержания в крови 9 компонентов, обладающих мутагенными свойствами (свинца, марганца, хрома, никеля, бензола, толуола, этилбензола, стирола, формальдегида), и цинка, при дефиците которого усиливается действие мутагенов. Металлы определяли с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии, органические соединения – методом газовой хроматографии в соответствии с методическими указаниями «Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах» [6]. В качестве критериев оценки контаминации биосред использовали уровни содержания исследуемых компонентов в крови практически здоровых лиц, проживающих в условиях относительного санитарно-гигиенического благополучия. Фоновый уровень – для органических соединений, референтные значения – для металлов [1]. Всего выполнено 836 исследований, в том числе 760 элементопределений, 76 кариотипов.

Анализ информации проводили в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Сравнение групп проводили методами непараметрической статистики с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента (*t*). Зависимости между качественными и количественными признаками оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа. В качестве критерия для проверки статистических гипотез в рамках дисперсионного анализа использовался критерий Фишера (*F*). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты кариотипирования взрослых показали, что у всех обследованных индивидуумов патологический кариотип отсутствует, у большинства зарегистрирован нормальный кариотип (доля в структуре составила 81%). В 19% случаев наблюдались различные варианты нормального полиморфизма хромосом. Идентифицированы кариотипы с полиморфными изменениями одной хромосомы, характеризующиеся увеличением размеров спутников у 13, 14, 15, 21, 22 хромосомы и увеличением гетерохроматинового сегмента 1 и 9 хромосомы. А также установлен полиморфизм двух хромосом в кариотипе, проявляющийся увеличением гетерохроматинового сегмента 9 хромосомы и спутников 22 хромосомы (46,XX,9qh+,22ps+ [12]) и увеличением гетерохроматинового сегмента 16 хромосомы и спутничных нитей 22 хромосомы (46,XY,16qh+,22pst+ [12]).

Анализ результатов химико-аналитического обследования взрослого населения фертильного возраста позволил установить, что у лиц, имеющих кариотип с полиморфными изменениями хромосом, имеются достоверно повышенные концентрации в крови ряда исследуемых соединений. У 100% обследованных индивидуумов зарегистрировано превышение фонового уровня по формальдегиду в 9,9 раза ($p = 0,029$). Кроме этого, у обследованных в крови обнаружены бензол и толуол в 89 и 96% случаев соответственно, данные вещества являются абсолютно чужеродными соединениями для организма человека. В 32% случаев обнаружен стирол в крови, но достоверных различий с фоновыми уровнями не установлено ($p = 0,069$).

В 82% случаев обнаружены повышенные концентрации хрома в крови, кратность превышения референтного уровня составила 6,6 раза ($p = 0,007$). Содержание никеля в крови исследуемых достоверно выше референтных концентраций в 8,8 раза ($p = 0,013$), марганца – в 2,1 раза ($p = 0,036$), свинца – 1,4 раза ($p = 0,027$). Доля обследованных

дованных с повышенными концентрациями металлов составила 35–91%. На этом фоне установлен дефицит цинка в крови обследованных. Содержание цинка в 100% случаев было достоверно ниже референтных значений в 1,3 раза ($p = 0,003$).

В результате исследования установлено наличие значимых различий по уровню контаминации крови никелем, хромом, марганцем, свинцом, формальдегидом, бензолом между обследованными лицами, имеющими нормальный кариотип и кариотип с полиморфными изменениями хромосом. Доля вклада каждого химического вещества в формирование хромосомных полиморфных изменений у обследованных взрослых составила 10–28%.

Таким образом, обобщение полученных результатов исследования позволило установить, что у обследованных взрослых фертильного возраста с полиморфными изменениями хромосом в кариотипе выявлена высокая ксенобиальная нагрузка крови химическими веществами, обладающими мутагенной активностью (марганцем, никелем, хромом, свинцом, формальдегидом, бензолом, толуолом), с кратностью превышения фоновых/референтных уровней в 1,4–9,9 раза. Установление доли вклада исследуемых соединений, составившей 10–28%, в формирование хромосомного полиморфизма позволяет предположить, что повышенная контаминантная нагрузка является фактором риска рождения ребенка с множественными врожденными пороками развития или аутосомными болезнями, что требует принятия своевременных мер профилактики.

Список литературы

1. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. Норберта У. Тица / пер. с англ. под ред. В.В. Меньшикова. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
2. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике. Современные проблемы в клинической цитогенетике: учебно-методическое пособие / под ред. Н.П. Кулешова. – М.: Наука, 1991. – С. 91–146.
3. Ядерно-химическое производство и генетическое здоровье / С.А. Назаренко, Н.А. Попова, Л.П. Назаренко, В.П. Пузырев. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 272 с.
4. Онищенко Г.Г. Итоги и перспективы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
5. Приказ от 30.12.1993 № 316 «О дальнейшем развитии медико-генетической службы министерства здравоохранения Российской Федерации» (в ред. Приказов Минздрава РФ от 20.04.2001 № 125, от 05.08.2003 № 333).
6. Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах / МУК МЗ РФ № 763-99-4.1.779-99 – М., 1999.
7. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1015 с.
8. Eucromic: quality Guidelines and standarts for Genetic laboratories clinics in prenatal diagnosis on fetal samles obtained by invasive procedures // Eur. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 5, № 6. – P. 342–350.
9. ISCN (2005): An international system for human cytogenetic nomenclature / L.G. Shaffer, N. Tommerup // S. Karger, Basel. – 2005. – 130 p.
10. Muller R.F., Jong I.D. Emery's Elements of Medical Genetics. – Churchill, Livengstone, 2001. – P. 225–237.

Рецензенты:

Шур П.З., д.м.н., профессор кафедры «Экология человека и безопасность жизнедеятельности» Пермского государственного университета, г. Пермь;

Шмагель К.В., д.м.н., зам. директора по научным вопросам Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН г. Пермь.

УДК 611.84.018

ВЛИЯНИЕ СТАТУСА ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТА НА ВИД ФОРМИРУЮЩЕЙСЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ

Корсакова Н.В., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Сергеева В.Е.

Чебоксарский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Росмедтехнологии», Чебоксары; ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: korsnv@rambler.ru

Данное исследование имело целью выявить и провести сравнительный анализ преобладающего влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы пациента при формировании отдельных видов возрастной катаракты. Впервые обнаружено, что для пациентов с возрастной корковой катарактой характерны преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и связанные с этим особенности системных дистрофических изменений в тканях; у пациентов с ядерным видом возрастной катаракты выявлено преобладание парасимпатических влияний, инициирующих возникновение дистрофических изменений иного характера.

Ключевые слова: хрусталик, возрастная катаракта, патогенез, вегетативная нервная система

THE INFLUENCE OF DOMINATING PART OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM FOLLOWING THE DIFFERENT TYPES OF SENILE CATARACT FORMATION IN HUMAN

Korsakova N.V., Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A., Sergeeva V.E.

*Cheboksary Branch, Interdepartmental Scientific-Technical Complex «Academician S.N. Fedorov Eye Surgery», Cheboksary;
Department of medical biology, Chuvash State University by I.N. Ulianov,
Cheboksary, e-mail: korsnv@rambler.ru*

This investigation was aimed at the study of to investigate the influence of dominating part of vegetative nervous system, following the different types of senile cataract formation in human. Thus, the domination a sympathetic nervous system and correlated systemic dystrophic changes of the tissues in patients with cortical cataract have been found for the first time. Moreover, patients with nuclear cataract had the domination of parasympathetic nervous system and another character of dystrophic changes.

Keywords: lens, senile cataract, pathogenesis, vegetative nervous system

Важнейшим вопросом в актуальной биологической проблеме, изучающей факторы поддержания стабильности тканевой дифференцировки и тканевого метаболизма живых организмов, является вопрос о трофической функции нервной системы.

Доказано, что влиянию нервной системы прямо или косвенно подвержены все процессы в организме [1-6, 8, 9], что в возникновении болезней и их лечении большое значение имеют нервные и психические факторы. Еще Н.И. Пирогов отмечал, что у солдат отступающей армии раны заживают медленнее, чем у солдат-победителей. А.Д. Сперанский универсальный механизм патологии видел в нервно-дистрофических процессах, с которыми очень часто связаны самые начальные пусковые стадии болезненных процессов.

Современная литература, посвященная изучению возрастных изменений вегетативной нервной системы, достаточно обширна и раскрывает важные механизмы формирования многих возрастных заболеваний. Возможно системный подход

к изучению общего состояния пожилых пациентов, страдающих помутнением хрусталика, позволит раскрыть существенные патогенетические механизмы и возрастной катаракты.

Цель исследования: выявить и провести сравнительный анализ преобладающего влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы пациента при формировании отдельных видов возрастной катаракты.

Материалы и методы исследования

В период с декабря 2004 года по август 2009 года в рамках сплошного статистического исследования на базе поликлиники Гериатрического центра МУЗ «Центральная городская больница» (Чувашская Республика, г. Чебоксары) произведен анализ данных амбулаторных карт 198 пациентов мужского и женского пола в возрасте старше 60 лет.

Указанной категории пациентов выполнены: метод биомикроскопии переднего отдела глаза при помощи щелевой лампы с целью идентификации вида возрастной катаракты; проба с реактивной гиперемией на коже предплечья с целью определения степени влияния симпатического и парасимпатического отде-

лов вегетативной нервной системы; измерение уровня артериального давления и определение частоты сердечных сокращений с расчетом вегетативного индекса Кердо по формуле: индекс Кердо = $(1 - D/p) \cdot 100$, где D – уровень диастолического давления, p – частота сердечных сокращений; полученные цифровые данные обрабатывались по компьютерной статистической программе DVM 486DX-2 с использованием пакета программ Microsoft office (Word и Excel).

В ходе первичной офтальмологической диагностики на основании данных биомикроскопии переднего отрезка глаза сформированы две клинические группы пациентов в зависимости от вида формирующегося возрастного помутнения хрусталика: группа А – пациенты, страдающие возрастной корковой катарактой (78 человек); группа В – пациенты, страдающие возрастной ядерной катарактой (120 человек).

Результаты исследования и их обсуждение

У 64 обследованных пациентов из группы с формирующимся корковым видом возрастной катаракты при помощи пробы с реактивной гиперемией на коже предплечья обнаружено проявление преимущественно белого дермографизма (82,1%). При этом у 13 пациентов (16,7%) выявлен смешанный дермографизм и лишь у 1 пациента (1,3%) – красный.

При постановке пробы с реактивной гиперемией на коже предплечья в группе пациентов, страдающих возрастной ядерной катарактой, у 112 обследованных лиц (93,3%) выявлен красный дермографизм. При этом случаев проявления белого дермографизма не зафиксировано. Смешанный дермографизм в данной группе пациентов обнаружен лишь в 8 клинических случаях (6,7%).

Измерение уровня артериального давления и определение частоты сердечных сокращений с последующим расчетом вегетативного индекса Кердо также выявило отличия в степени выраженности влияния на организм симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Обнаружено, что у пациентов, страдающих возрастной корковой катарактой, частота сердечных сокращений (в среднем $80,63 \pm 1,15$ уд./мин) значительно превышает уровень диастолического давления (в среднем $78,22 \pm 1,05$ мм рт. ст.) вне зависимости от уровня систолического артериального давления. Следовательно, среди пациентов с возрастной корковой катарактой наиболее распространен гиперкинетический тип гемодинамики, а вегетативный индекс Кердо в среднем равен $2,79 \pm 1,4$, имея у 65 обследованных (83,3%) положительные значения.

У пациентов, страдающих ядерным помутнением хрусталика, частота сердечных

сокращений (в среднем $71,86 \pm 0,7$ уд./мин) значительно меньше уровня диастолического давления (в среднем $88,33 \pm 0,85$ мм рт. ст.) и также не зависит от уровня систолического артериального давления. Следовательно, для обследованных пациентов с возрастной ядерной катарактой более характерным является гипокINETический тип гемодинамики, а вегетативный индекс Кердо в среднем составляет $23,52 \pm 1,28$, имея при этом у всех 120 пациентов (100%) отрицательные значения.

Анализ полученных в ходе данного исследования сведений демонстрирует закономерные проявления возрастной инволюции различных отделов вегетативной нервной системы пациентов.

Опираясь на выявленные ранее [7] значительные отличия в биоаминной обеспеченности процессов формирования возрастной корковой и ядерной катаракты, можно свидетельствовать о важности нейротрофического влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы пациента на формирование у него коркового или ядерного вида возрастной катаракты.

Приведенные выше сведения послужили основанием для разработки доступного для клиники «Способа прогнозирования вида возрастной катаракты до момента ее возникновения» (Патент Российской Федерации на изобретение № 2371098 от 22.05.2008 года).

Кроме того, вид формирующейся возрастной катаракты может быть предложен в качестве доступного клинического маркера происходящих в организме пожилого пациента типа системных вегетативных нарушений, что окажет значительную помощь офтальмохирургу и анестезиологу, предоставляя возможность прогнозирования определенного типа осложнений в раннем до- и послеоперационном периоде при хирургическом лечении возрастной катаракты конкретного вида.

Описанная в данном исследовании закономерность между видом формирующейся возрастной катаракты и характером вегетативного статуса пациента позволяет рассматривать возрастное помутнение хрусталика в качестве локального проявления возрастного нейродистрофического процесса. Следовательно, воздействие на хрусталик человека такого «причинного» фактора, как возраст, может быть реализовано через совершенно разные патогенетические механизмы, приводящие в дальнейшем к формированию того или иного вида возрастной катаракты.

Кроме того, впервые выявленная в ходе данного исследования зависимость вида формирующейся возрастной катаракты от характера возрастной инволюции вегетативной нервной системы пациента служит очередным доказательством важности трофической функции нервной системы в фундаментальном процессе поддержания стабильности тканевой дифференцировки и тканевого метаболизма живых организмов.

Полученные сведения указывают на преобладание у пациентов с возрастной корковой катарактой тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и связанные с этим особенности дистрофических изменений в тканях, а у пациентов с возрастной ядерной катарактой – на преобладание парасимпатических влияний, инициирующих возникновение дистрофических изменений иного характера, конкретные молекулярные механизмы которых еще предстоит изучить.

Выводы

Впервые обнаружено, что формирование коркового вида возрастной катаракты происходит на фоне преобладающего тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы пациента; ядерный вид возрастной катаракты формируется в условиях преобладающего влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Список литературы

1. Авакян О.М. Симпато-адреналовая система. – Л.: Наука, 1972. – 183 с.
2. Ажипа Я.И. О гормональном звене механизма нейрогенных дистрофий / Нервная трофика в физиологии и патологии. – М., 1970. – С. 117–126.
3. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы. – М.: Наука, 1990. – 672 с.
4. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия / Г.В. Аничков, И.С. Заводская, Е.В. Морева, З.И. Веденеева. – Л.: Медицина, 1969. – 240 с.
5. Аршовский И.А. Очерки по возрастной физиологии. – М.: Медицина, 1967. – 476 с.
6. Волкова О.В. Нейродистрофический процесс (морфологические аспекты). – М., 1978. – 255 с.
7. Корсакова Н.В., Сергеева В.Е. Особенности биоаминного профиля хрусталика в условиях формирования разных видов возрастной катаракты у человека / Офтальмохирургия. – М., 2007. – № 3. – С. 42–45.
8. Лепехина Л.М. Адаптационно-трофическое влияние шейных симпатических ганглиев в онтогенезе. – Л.: Наука, 1984. – 170 с.
9. Швалев В.Н., Гуски Г., Сосунов А.А., Тарский Н.А. Преобразования симпатико-адреналовой системы в пожилом и старческом возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / Казанский медицинский журнал. – Казань, 2003. – Т. LXXXIV, № 6. – С. 401–408.

Рецензенты:

Сергеева В.Е., д.б.н., профессор кафедры медицинской биологии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары;

Шилкин Г.А., д.м.н., профессор кафедры глазных болезней ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», г. Москва.

УДК 618.3.-06

ЗАБОЛЕВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КАК ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РОДОВ И НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

Котляр Н.Н.

*ГУ ВПО «Магнитогорский государственный университет», Магнитогорск,
e-mail: kotlyar.mgn@mail.ru*

В представленной автором статье определены приоритетные заболевания, осложнившие беременность женщин, проживающих в крупном промышленном городе. Среди данных заболеваний наиболее часто встречаются отеки, протеинурия, анемии и артериальная гипертензия. Установлены достоверные зависимости между наличием артериальной гипертензии у беременных и смертностью новорожденных массой тела 2500–2999 грамм в первые 0–6 дней после рождения; наличием анемии у беременных и смертностью новорожденных малой массы тела: 500–999 грамм в первые 0–6 дней после рождения, инфекционными заболеваниями, специфическими для неонатального периода новорожденных; наличием у беременных отеков и протеинемии с нарушениями церебрального статуса у новорожденных.

Ключевые слова: беременность, протеинемия, гипертензия, анемия, мертворождение, аномалии, неонатальный период

DISEASES PREGNANT AS RISK FACTORS FOR ADVERSE BIRTH AND HEALTH DISORDERS NOVOROZHDENNY

Kotlyar N.N.

GU HBO «Magnitogorsk State University» Magnitogorsk, e-mail: kotlyar.mgn @ mail.ru

The author's article identifies priority diseases difficult pregnancy women living in a large industrial town. Among these diseases most often swelling, proteinuria, anemia and hypertension. Reliable dependencies are installed between the availability of arterial hypertension in pregnancy and newborn mortality – 2500–2999 grams during the first 0–6 days after birth; availability of anaemia in pregnancy and newborn mortality, low birth weight: 500–999 grams during the first 0–6 days after birth, infections specific to neonatal newborn; presence of edema in pregnancy and proteinemii violations of cerebral status of newborn infants.

Keywords: pregnancy, proteinemia, hypertension, anemia, stillbirth, neonatal anomalies

Патология плода и новорожденного предопределяет как постнатальное развитие ребенка, так и здоровье взрослого человека [9]. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности велика роль акушерской и экстрагенитальной патологии. Очевидно, что снижение заболеваемости и смертности плода и новорожденного ребенка является важнейшей медицинской и социальной проблемой [1]. Причинно-следственная связь между заболеваемостью беременных и их новорожденных детей не вызывает сомнений [1]. Создается порочный круг: больная мать – больной ребенок – больной подросток – больная мать [9]. Актуальность рассматриваемой проблемы в целом подчеркивается обостряющейся экологической обстановкой, что в свою очередь приводит к необходимости изучения влияния токсических факторов в оценке репродуктивных потерь [2, 4]. В связи с этим становится актуальным выявление взаимосвязей между показателями, установление последствий современных тенденций, научный поиск новых подходов в разработке моделей обеспечения эффективного сохранения репродуктивного потенциала

населения, составляющего основу социально-экономического развития.

Обозначенные проблемы актуальны и для крупного промышленного центра черной металлургии Южного Урала – г. Магнитогорска, где 60% трудоспособного населения занято в промышленности. При этом имеется неблагоприятная демографическая ситуация: тенденция к сокращению естественного прироста населения; ежегодное превышение общей смертности над рождаемостью в 1,6 раза; значительная естественная убыль населения в 6,5–6,6 человек на 1000 населения; уменьшение средней продолжительности предстоящей жизни у мужчин до 57,8 лет, женщин – до 68,6 лет; рост общей заболеваемости населения за последние годы на 11,2% с высокими темпами прироста эндокринной патологии, заболеваний при беременности, болезней репродуктивной сферы. Остается высоким в городе уровень загрязнения атмосферного воздуха веществами (80% составляют соли тяжелых металлов и органические соединения 1 и 2 класса токсичности), большинство которых способны накапливаться как в объектах окружающей среды, так и в биотканях

человека, индуцируя токсический, мутагенный и канцерогенный эффекты [7].

В связи с продолжающейся депопуляцией населения и недостаточной изученностью причин данного социально значимого явления в городе актуальным, на наш взгляд, является изучение структуры и динамики нарушений репродуктивного здоровья женщин во время беременности с целью определения приоритетных нозологий, обуславливающих большее число нарушений нормальных исходов беременности и здоровья новорожденных, для проведения целенаправленной комплексной профилактики имеющих рисков репродуктивного здоровья экспонируемого населения центра черной металлургии.

Цель исследования: выявить приоритетные заболевания, осложнившие беременность, экспонируемого женского населения крупного промышленного центра и возможные их последствия в плане нарушения родовой деятельности и здоровья новорожденных.

Материалы и методы исследования

Сбор и анализ информации о показателях репродуктивного здоровья осуществлялся в соответствии с «Порядком деятельности санитарно-эпидемиологической службы по оценке состояния здоровья населения в связи с воздействием факторов окружающей среды», утвержденным МЗ СССР 16.05.89 (М., 1989). Эпидемиологическое исследование нарушений репродуктивного потенциала проводилось ретроспективно за период с 2002 по 2007 г. в соответствии с «Руководством по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти» X пересмотра.

Исходным материалом являлись данные официальной медицинской статистики о течении беременностей, родов и состоянии новорожденных в г. Магнитогорске за период с 1995–2007 гг. Использовались регламентирующие данные медицинской статистики родовспомогательных учреждений города, отчетов городских больниц, центра планирования семьи и репродукции человека (ЦПС и Р) и комитета здравоохранения (форма № 32, утвержденная Постановлением Госкомстата России 29.06.1999). Оценка корректности выкопированных и представленных данных за период проводимого исследования осуществлялась дважды по каждому административному району города.

Всего по г. Магнитогорску за указанный период времени была проанализирована медицинская документация 21047 беременных, 17473 родов и 17473 новорожденных. Оценка врожденных пороков развития новорожденных (ВНР), несовместимых с жизнью, выдавали на основании протоколов патологоанатомических вскрытий (актов экспертиз) мертворожденных и детей, умерших до года. Всего проанализировано 734 протокола.

Экстенсивные, интенсивные показатели рассчитывались в соответствии с методическими рекомендациями «Порядок деятельности санитарно-эпидемиологической службы по оценке состояния здоровья

населения в связи с воздействием факторов окружающей среды» (Москва, 1989). Количественный и качественный анализ репродуктивных нарушений проводился с применением подходов, рекомендуемых Большаковым А.М. (1997 [4]). С целью выявления тенденций динамики и структуры репродуктивных нарушений оценивались коэффициенты прироста/снижения [8] заболеваемости репродуктивной системы и демографических показателей за k-период наблюдения (5 лет). Тенденции рассчитывались с использованием программы Excel, достоверность оценивалась по величине аппроксимации (R^2).

Обработка данных: Сформированные компьютерные базы данных с использованием программных средств: Microsoft Word, Excel, Version 7, «STATISTICA» (Версия 6.0), позволили осуществлять обмен необходимыми данными и их статистическую обработку с оценкой достоверности по расчетным коэффициентам [6]. В работе использованы методы параметрической и непараметрической статистики с определением средних показателей с учетом доверительного интервала ($M \pm t$, при $p < 0,05$), критериев Стьюдента, Пирсона и χ^2 в зависимости от характера распределения изучаемых совокупностей. Применялся регрессионный пошаговый метод исследования для линейных и нелинейных зависимостей. Достоверность и адекватность полученных моделей оценивалась по множественному коэффициенту корреляции ($R > 0,3$), множественному коэффициенту детерминации (D), критерию Фишера ($F > F_{таб}$). Данные исследования были выполнены с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версия 6.0 [6]. Расчеты осуществлялись на персональных IBM – совместимых компьютерах.

Результаты исследования и их обсуждение

Результат анализа анкетных данных беременных женщин о заболеваемости, осложнившей беременность, позволил выявить частоту встречаемости заболеваний, осложнивших беременность, на 1 беременную, которая составила в среднем 1,33 случая с высокой достоверностью аппроксимации ($R = 0,99$) полиномиальной кривой 4-й степени, что доказывает наличие роста числа женщин с низким уровнем репродуктивного здоровья, что бесспорно оказывает негативное влияние на исходы родов и состояние здоровья новорожденных данной категории женщин [2]. При этом сложная полиномиальная зависимость 4-й степени отражает многофакторную основу выявленной тенденции, что обуславливает необходимость изучения наиболее приоритетных направлений профилактической работы по улучшению репродуктивного потенциала населения промышленного города (рис. 1).

По частоте распространения среди заболеваний, осложнивших беременность, первое место занимают отеки, протеинурия, гипертензивные расстройства ($3048,20 \pm 250,58$ на 1000 обращений), что в 1,5 раза больше встречаемости анемии

беременных, занявшей второе ранговое место по распространенности заболеваний беременных ($2089,20 \pm 379,15$ на 1000 обращений), и в 2,83 раза больше встречаемости гипертензии, занявшей третье ранговое

место ($1078,2 \pm 119,80$ на 1000 обращений). В структуре заболеваний, осложнивших беременность, выявленные приоритетные патологии составили соответственно 47, 32,5, 16,8% (рис. 2).

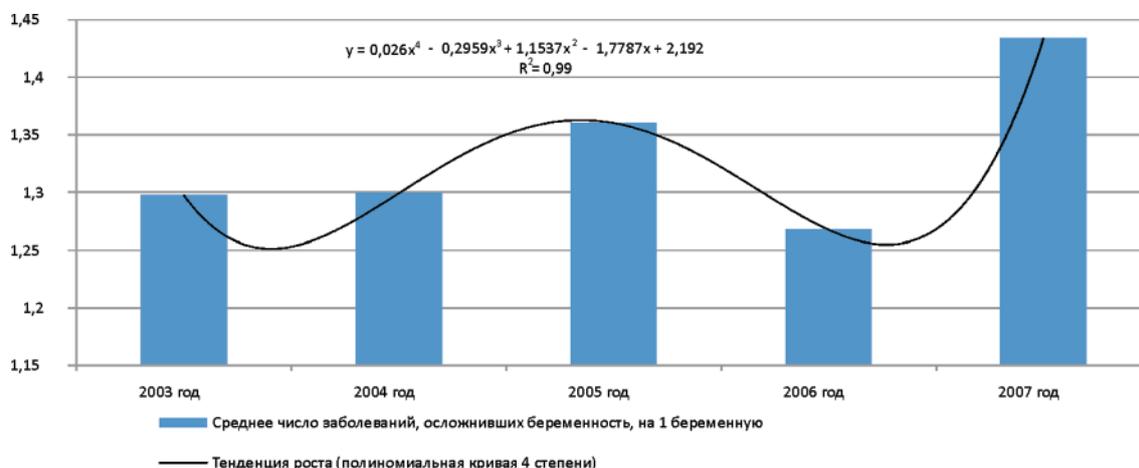


Рис. 1. Среднее число заболеваний, осложнивших беременность, на 1 беременную, 2003–2007 гг.



Рис. 2. Структура заболеваемости, осложнившей беременность, 2003–2007 гг., %

При этом в отношении показателей заболеваемости отеками, протеинемией и артериальной гипертензией, осложнивших беременность, отмечается достоверная тенденция к росту с вероятностью аппроксимации полиномиальных кривых $R = 0,98$ и $R = 0,86$ соответственно.

Установленные приоритеты в структуре заболеваний беременных характерно соотносятся с данными по РФ и определяют высокие риски для здоровья новорожденных [2]. В этой связи нами был проведен регрессионный анализ зависимостей заболеваний, осложнивших беременность, и неблагоприятных исходов беременности

и патологии новорожденных, который позволил выявить наибольшую значимость для благоприятных исходов беременности отсутствие таких патологий беременных, как болезни мочеполовой системы, анемии, сахарного диабета, гипертензии, вклад которых в наблюдаемые формы патологии родов и состояний новорожденных с учетом коэфф. корр. в регрессионных уравнениях составил 15, 14, 13 и 11% соответственно (рис. 3).

Настораживает высокая значимость ($p < 0,005$) регрессионной зависимости заболеваний мочеполовой системы у беременных с бактериальным сепсисом но-

ворожденных ($r = 1,23$; $p = 0,0043$), врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями (Q00–Q99) ($r = 1,23$; $p = 0,0044$), внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) (P52.0) ($r = 1,11$; $p = 0,00097$), ателектазом легких у новорожденных (P28.9) ($r = 0,94$; $p = 0,00065$). Установленные зависимости, по данным Черняховского О.Б. (2008) [10], обусловлены гемолитической анемией, которая развивается в результате антибиотикотерапии посредством интенсификации ПОЛ и снижения антиоксидантной защиты в мембранах эритроцитов. А при

этом ВЖК гипоксического генеза занимают ведущее место в структуре перинатальных поражений нервной системы у новорожденных и являются одной из главных причин летальных исходов, которые составляют 9–27% у доношенных и до 70% – у недоношенных детей. Перенесенные кровоизлияния в 55,4% случаев становятся причиной психоневрологических нарушений, а среди причин детской инвалидности патология ЦНС, связанная с кровоизлияниями, занимает первое место (30%) среди новорожденных, достигая в последующих возрастных периодах 70–80% [1].

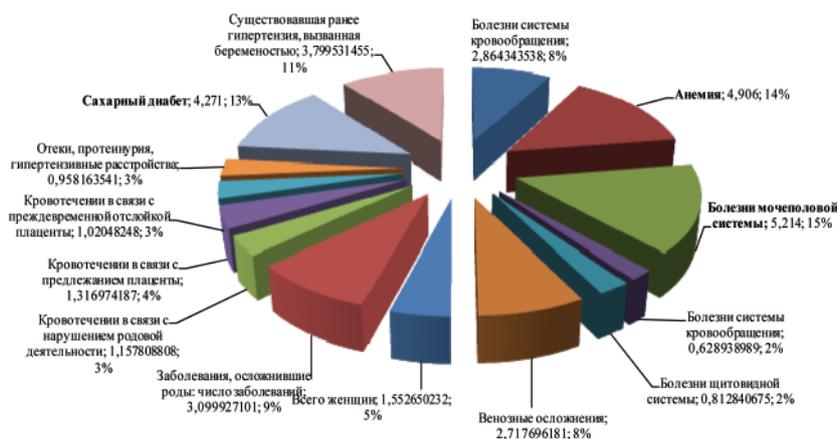


Рис. 3. Вклад определенных заболеваний, осложнивших беременность, в численность неблагоприятных исходов родов и нарушений в состоянии здоровья новорожденных (част. коэфф. корр. регрессионных уравнений при $p < 0,005$; % в структуре)

Опасность анемии подтверждают полученные регрессионные зависимости наличия анемии у беременных со смертью новорожденных малой массой тела: 500–999 гр. ($r = 1,49$; $p = 0,0000118$), особенно, в первые 0–6 дней после рождения; и с общим числом инфекционных болезней, специфических для неонатального периода новорожденных (P35–P39) ($r = 1,23$; $p = 0,00357$).

Опасно для благополучного исхода беременности наличие у беременных АГ, так как с данной патологией установлена сильная достоверная связь с числом умерших новорожденных массой тела 2500–2999 гр. ($r = 1,45$; $p = 0,000061$), особенно, в первые 0–6 дней после рождения, и числом переводов новорожденных (плодов) в другие стационары: отделение для выхаживания недоношенных и патологии новорожденных ($r = 0,89$; $p = 0,000010$). При этом уровень перинатальной заболеваемости в связи с АГ в нашей стране колеблется от 463,0 до 780,0 ‰. Частым осложнением беременности при АГ является развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН), которая

считается одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности. Неонатальная заболеваемость при АГ у беременных, сопровождающейся ФПН, достигает 74–100% [3].

Наравне с АГ по значимости в развитии осложнений родов и состояний новорожденных является наличие у беременных сахарного диабета, в отношении которого получена достоверная регрессионная связь ($p < 0,05$) со смертностью новорожденных до начала родовой деятельности ($r = 1,14$; $p = 0,00279$) и смертностью новорожденных массой 3000–3499 гр. ($r = 1,24$; $p = 0,00066$), особенно, в первые 0–6 дней после рождения. Наблюдаемая частая смертность плодов и новорожденных в современную эру инсулинового лечения сахарного диабета в значительной мере зависит от плохого лечения диабета во время беременности и особенно до нее. Все клиницисты, резко снизившие смертность новорожденных от матерей, страдающих сахарным диабетом, подчеркивают огромное значение в таком успехе правильного лечения болезни во

время беременности и особенно до нее. Значительная внутриутробная смертность и смертность новорожденных у диабетических больных может объясняться, по крайней мере, частично распространенностью неполноценных диабетических диет, нерациональным применением инсулина и причинами психогенного характера (страхом перед углеводами, который внушается больным, перед беременностью, страхом за судьбу ребенка и пр.). В этой связи многие авторы считают чрезвычайно важным искусственное ускорение родов между 35 и 37 неделях беременности, а в случае нужды – кесарево сечение. К ускорению родов прибегают в 60–70% случаев беременности при сахарной болезни [5].

Не мало значимы следующие, установленные в ходе регрессионного анализа основные зависимости: общего числа заболеваний, осложнивших беременность, с общим числом больных новорожденных (плодов), родившихся массой тела 500–999 гр. ($r = 1,96$; $p = 0,00026$); заболеваний системы кровообращения – с затрудненными родами ($r = 2,08$; $p = 0,0012$); венозных осложнений – с числом острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей, гриппом (J00-J06; J10-J11) ($r = 0,93$; $p = 0,000121$) и неонатального аспирационного синдрома (P24.0.-8) ($r = 0,94$; $p = 0,00012$); кровотечений в связи с нарушением родовой деятельности с дыхательными расстройствами у новорожденных (дистресс) (P22.0., P22.8-9) ($r = 0,67$; $p = 0,000467$); кровотечений в связи с преждевременными родами ($r = 0,89$; $p = 0,0000359$); кровотечений в связи с преждевременной отслойкой плаценты с общим числом, рожденных мертвыми новорожденных ($r = 0,53$; $p = 0,002547$); отеков, протеинурии, гипертензивных расстройств с другими нарушениями церебрального статуса новорожденных (P91) ($r = 0,52$; $p = 0,0013437$).

Закключение. Таким образом, установленные зависимости определяют необходимость в более тщательном наблюдении беременных, у которых в течение беременности развиваются отеки, протеинурия, анемии и артериальная гипертензия. Профилактические мероприятия у данной категории женщин могут снизить приоритетную на сегодня патологию неонатального периода новорожденных: смертность новорожденных массой тела 2500–2999 гр., особенно, в первые 0–6 дней после рождения, у беременных с АГ; смертность ново-

рожденных малой массы тела: 500–999 гр. ($r = 1,49$; $p = 0,0000118$), особенно, в первые 0–6 дней после рождения; число инфекционных заболеваний, специфических для неонатального периода новорожденных (P35-P39) ($r = 1,23$; $p = 0,00357$) у беременных с анемией; нарушения церебрального статуса у новорожденных от матерей с отеками, протеинемией.

Список литературы

1. Алимов А.В. Характеристика адаптивных реакций у новорожденных с токсико-септическими состояниями, перенесшими перинатальную гипоксию // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 115.
2. Анализ положения детей в Российской Федерации Данный анализ подготовлен при поддержке Института экономики города, г. Москва 2007 год. Глава 2: Охрана здоровья детей и матерей. 2.2 Текущее положение. 2.2.2 Репродуктивное здоровье. – С. 35.
3. Адашева Т.В. Артериальная гипертензия беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению // Лечащий врач. – 2004. – №2. – С. 43–47.
4. Большаков А.М., Акимова Е.И. Влияние социально-экономических факторов на показатели здоровья населения. Социально-гигиенические аспекты охраны здоровья населения: Материалы межрегиональной науч.-практ. конф. – Рязань. 1997. – С. 64–65.
5. Беременность и сахарный диабет [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.diabetynet.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=46:2009-02-22-13-45-45 (дата обращения: 10.11.11).
6. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и и следованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL: учебное пособие. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ФОРУМ, 2008. – 454 с.
7. Кошкина В.С., Антипанова Н.А., Колтыр Н.Н. Мониторинг распространенности химических канцерогенов в объектах окружающей среды и биосредах у жителей города с развитой отраслью черной металлургии // Гигиена и санитария. – 2006. – №1. – С. 12–13.
8. Прусаков В. М., Прусакова М. В. Анализ динамики риска заболеваний от воздействия факторов окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2007. – № 1. – С. 45–49.
9. Перинатальный период и его значение в развитии плода и новорожденного / Г.М. Савельева, О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава и соавт. // Акуш. и гин. – 2004. – №2. – С. 60–62.
10. Черняховский О.Б. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях, обоснование коррекции, Критерии диагностики и прогноза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2008. – 21 с.

Рецензенты:

Герасимова Е.Г., д.м.н., зав. офтальмологическим отделением МС ЧАГ и ОАО ММК, профессор института Педагогики ГОУ ВПО «Магнитогорский государственный университет», г. Магнитогорск;

Антипанова Н.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой института Педагогики ГОУ ВПО «Магнитогорский государственный университет», г. Магнитогорск.

УДК 615.012/014

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ АДАПТОГЕНОВ

Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Кохан С.Т.

ГОУ ВПО «Читинский государственный университет», Чита, e-mail: ispsmed@mail.ru

Проведена комплексная оценка влияния растительных адаптогенов оригинального экстракта и настойки из корней молочая Фишера, настойки женьшеня, настойки астрагала с женьшенем на процессы перекисного окисления липидов и показатели антиоксидантной защиты в условиях окислительного стресса. Также исследован протективный эффект адаптогенов при гиперкапнической нормобарической гипоксии. Выявлено, что наиболее выраженными защитными антигипоксическими и антиоксидантными свойствами обладает оригинальный экстракт из корней молочая Фишера.

Ключевые слова: адаптогены, оксидантный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидант, антиоксидантная активность, резервное время жизни, нормобарическая гиперкапническая гипоксия, гипергомощистеинемия, молочай Фишера, настойка женьшеня с астрагалом, флавоноиды, сапонины, селен

SPECTRUM OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF PLANT ADAPTOGENS

Krivosheeva E.M., Kohan S.T., Fefelova E.V.

State educational institution of higher education Chita State University, Chita, e-mail: ispsmed@mail.ru

In this paper, a comprehensive assessment of the impact of the original extract and tincture of the roots of *Euphorbia Fischer*, tincture of ginseng, tincture of astragalus and ginseng on lipid peroxidation and antioxidant parameters by normoxia and experimental normobaric hypoxia. Also investigated the protective effect of adaptogens in hypercapnic normobaric hypoxia. Revealed that the most pronounced protective antihypoxic and antioxidant properties has an original extract of the roots of *Euphorbia Fisher*.

Keywords: adaptogens, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant, antioxidant activity, the standby time of life, normobaric hypercapnic hypoxia, euphorbia Fisher, tincture of ginseng with astragalus, flavonoids, saponins, selenium

Забайкальский край по природно-климатическим условиям относится к региону с экстремальными условиями жизни, что вызывает напряжение адаптационных механизмов у населения края. Одним из основных факторов риска развития заболеваний забайкальцев является экзогенная гипоксия. При гипоксии к основным повреждающим механизмам относятся активация свободно-радикального окисления, избыточная продукция активных форм кислорода, внутриклеточное накопление свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование мембран клеток организма, истощение антирадикальной защиты, обозначаемых как «оксидантный стресс» [4, 7]. Образованию свободных радикалов способствуют многие процессы, сопровождающие жизнедеятельность организма: стрессы, экзогенные и эндогенные интоксикации, влияние техногенных загрязнений окружающей среды и ионизирующего излучения, в том числе и повышение концентрации гомоцистеина.

Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, образующаяся в процессе обмена метионина и цистеина. Получаемый с пищей в составе белка метионин метаболизируется с образованием S-аденозилгомоцистеина, который в результате гидролиза превращает-

ся в гомоцистеин. Нарушение превращения гомоцистеина в метионин и цистеин приводит к повышению его уровня в плазме крови и выделению с мочой. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л. Гипергомощистеинемия диагностируется в том случае, если уровень гомоцистеина в крови превышает 15 мкмоль/л [10]. По данным некоторых авторов, свободные радикалы участвуют в патогенезе более 100 различных заболеваний [4].

Поэтому актуальной задачей современной медицинской науки является поиск биологически активных веществ с антиоксидантной и антигипоксической активностью. В данном аспекте наибольший интерес представляют растительные адаптогены, так как они легко включаются в биохимические процессы организма человека, оказывают многостороннее, мягкое, регулирующее и безопасное действие на его организм при длительном использовании.

Молочай Фишера *Euphorbia Fischeriana Stend.* (Молочай Палласа, Мужик-корень, Забайкальский Женьшень) – многолетнее травянистое растение, распространенное в Забайкалье, Восточной Сибири, Северной Монголии, Китае [5, 6]. При изучении химического состава в корнях обнаружены сапонины, флавоноиды, дубильные вещества,

смолы, горькие экстрактивные вещества, аскорбиновая кислота, крахмал, алкалоиды, токсины, углеводороды, кумарины, гликозиды, большое содержание селена, феногликозиды, лактоны с антибактериальной и противоопухолевой активностью, эуфорбон и антрагликозиды [1, 3, 6, 8, 9]. Содержащиеся в молочае селен, алкалоиды, сапонины, флавоноиды, лактоны с антибактериальной и противовирусной активностью стимулируют образование антител, повышают защиту организма от инфекционных и простудных заболеваний, что обуславливает их антимикробную, антивирусную, бактерицидную, фунгицидную активность [9]. Сапонины и алкалоиды, содержащиеся в корне, стимулируют дыхание и контролируют деятельность желез дыхательных путей, что используется для лечения болезней дыхательной системы. Фитоандрогены и селен, препятствующий распаду тестостерона, усиливают половое влечение, эрекцию, что способствует поддержанию и продлению сексуальной активности у мужчин.

Помимо вышеперечисленных эффектов, вещества, входящие в состав корня, проявляют Р-витаминную активность (дубильные вещества, флавоноиды); обладают спазмолитическим, болеутоляющим (сапонины, алкалоиды) действием, понижают кровяное давление, обладают антиаритмическим, успокаивающим, кардиотоническим, капилляроукрепляющим (сапонины, флавоноиды) действием, способствуют понижению отрицательного влияния на организм токсических химических соединений и радиоизлучений, выводят из организма соли тяжелых металлов, радионуклиды и другие токсины (дубильные вещества, флавоноиды) [1, 2, 3, 5, 6].

Астрагал шерстистоцветковый (*Astragalus dasyanthus* Pall, семейство бобовые – *Fabaceae*) травянистое многолетнее растение семейства бобовых. Распространен в степных и лесостепных районах европейской части России. Травя астрагала шерстистоцветкового содержит тритерпеновые сапонины, полисахариды, флавоноиды (кверцетин, изорафнетин, кемпферол и их гликозиды), микроэлементы, в том числе селен.

Важной особенностью травы астрагала является способность накапливать органический селен из почвы в количестве примерно в 5000 раз больше, чем это доступно другим растениям того же региона. В траве астрагала кроме селена содержится почти весь спектр необходимых человеку минералов и антиоксидантов (витамины А, Е, С; аминокислоты, биофлавоноиды, полисахариды, терпены и т.д.) [8].

Женьшень (*Panax ginseng*) используется Восточной медициной уже несколько тыся-

челетий. Произрастает в Приморье, Корея, Китае. Согласно современным представлениям [5, 6], гликозиды женьшеня имеют разные рецепторы-мишени как на плазматической мембране, так и внутри клетки. Взаимодействие с этими рецепторами приводит к регуляторному изменению метаболических процессов в различных органах и тканях. Гликозиды женьшеня в зависимости от структуры способны, подобно мембраноактивным комплексам, взаимодействовать с компонентами мембран и, подобно гормонам, связываться и активировать внутриклеточные рецепторы стероидных гормонов, вызывая экспрессию специфических генов. В экспериментальных исследованиях полисахаридные фракции женьшеня повышают фагоцитарную активность макрофагов, продукцию эндогенного интерферона, а также показатели клеточного и гуморального иммунитета, вследствие чего повышается устойчивость животных к экспериментальной инфекции. Иммуномодулирующее действие препаратов женьшеня может быть также связано с индуцирующим воздействием полисахаридных фракций женьшеня на синтез эндогенного оксида азота. Помимо полисахаридной фракции определенную роль в иммуномодулирующем действии женьшеня играют гликозиды (гинсенозиды), обладающие преимущественно антиоксидантным действием. Возможно, именно с защитным действием гинсенозидов на мембраны лимфоцитов связан их иммуностимулирующий эффект.

Целью нашего исследования явилось изучение роли препаратов, полученных из корня молочая Фишера, астрагала и женьшеня в регуляции процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты при нормоксии, гиперкапнической нормобарической гипоксии и в условиях гипергомостеинемии.

Материалы и методы исследования

Экстракт и настойку из корня молочая Фишера получали из предварительно очищенного от смол сырья. Экстракт (ЭМФ) получали путем 4-этапного экстрагирования методом горячего хлороформно-спиртового извлечения (Патент РФ RU 2009102886, А, А61К36/00 «Способ получения биологически активного экстракта из корня молочая Палласа»). Настойку (НМФ) получали путем спиртового извлечения из растительного сырья без нагревания и удаления экстрагента согласно ГФ XI (1990 г.). Также в наших опытах мы использовали фармакопейные настойку женьшеня (НЖ) и настойку астрагала с женьшенем (НАЖ). Все настойки деалкоголизировали перед введением.

Исследования проводили на 110 белых лабораторных крысах средней массой 168,0 ± 20 г, которые были разделены на 11 групп по 10 в каждой, для оценки состояния активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в нор-

ме, в условиях гиперкапнической гипоксии и гипергомоцистеинемии.

Животные содержались в стандартных условиях вивария, оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045–73 от 06.04.73, получали стандартный корм и воду без ограничения. Эксперимент проводили на минимальном количестве животных в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (СИУВС) в 1985 г. По окончании эксперимента животных усыпляли передозировкой фторотанового наркоза.

Все опытные животные получали в течение 5 суток исследуемые препараты. Дозы экстракта и настойки молочая Фишера были определены в предварительных исследованиях на острую токсичность.

Гиперкапническую нормобарическую гипоксию моделировали методом Ковалева Г.В. (1990) в условиях гермокамеры [7].

Модель гипергомоцистеинемии формировали внутрибрюшинным введением гомоцистеина в дозе 0,001 мг на 1 мл ОЦК в течение 10 дней. Уровень гомоцистеина определяли методом ВЭЖХ.

Первая группа была контрольной, животным вводили изотонический раствор хлорида натрия 0,1 мл/100 г внутрибрюшинно. 2-я группа животных была подвергнута нормобарической гиперкапнической гипоксии в гермокамере. 3-я группа получала НМФ и подвергалась гипоксии, 4-я группа получала ЭМФ и подвергалась гипоксическому воздействию. 5-я группа животных получала НЖ и подвергалась гипоксическому воздействию, 6-я группа получала НАЖ и подвергалась гипоксии, 7-я группа – животным на фоне экспериментальной гипергомоцистеинемии (ГГЦ) вводили изотонический раствор хлорида натрия 0,1 мл/100 г внутрибрюшинно, 8-я группа – получала НМФ на фоне гипергомоцистеинемии, 9-я – получала ЭМФ на фоне ГГЦ, 10-я – получала НЖ на фоне ГГЦ, 11-я группа – получала НАЖ на фоне ГГЦ.

В работе использованы следующие методы исследования:

1. ТБК-тест по методу Л.И. Андреевой с соавт. (1988).

2. Реакция хемиллюминесценции по методу Ю.А. Владимирова, (1972). В работе использовали хемиллюминетр BioOrbit 1251, диспенсер LKB 1291, аналогово-цифровой преобразователь фирмы Ampersand Ltd, программно-аппаратный комплекс МультиХром для Windows, версия 1.52k.

3. Показатель резервного времени жизни в условиях летальной гиперкапнической нормобарической гипоксии по методу Г.В. Ковалева (1990).

Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики с использованием критериев Вилкоксона и Манна-Уитни и Стьюдента (пакет программ Statistica 9.0).

Результаты исследования и их обсуждение

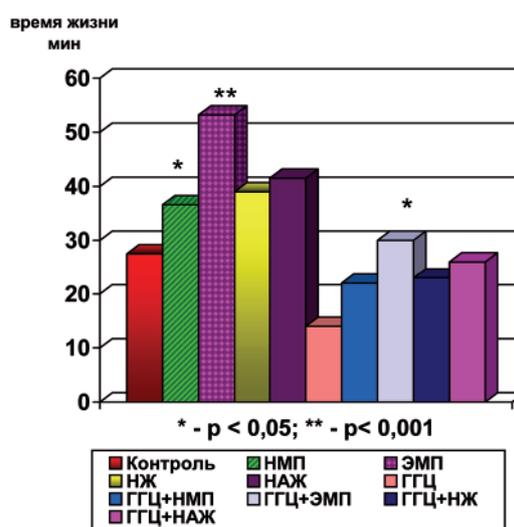
В ходе эксперимента получены следующие результаты. Уровень гомоцистеина у интактных животных составил в среднем 4,46 мкмоль/л. При моделировании ГГЦ к 10 суткам он достиг $39,1 \pm 1,34$ мкмоль/л.

Исследование изменения активности в системе ПОЛ – АОЗ показало, что нормобарическая гиперкапническая гипоксия приводит к резкой активации процессов

перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетению антиоксидантной защиты (АОЗ). Так количество ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в сыворотке экспериментальных животных возрастало на 108%. Все исследуемые адаптогены проявили антиоксидантную активность, снизив содержание ТБК-АП: НМФ – на 46%, ЭМФ – на 56%, НЖ – на 27%, НАЖ – на 50%. Уменьшение концентрации ТБК-активных продуктов при гипоксии коррелировало с повышением активности антиоксидантной защиты (АОЗ). По данным хемиллюминограммы, антиоксидантный фон увеличивался при введении НМФ на 67%, ЭМФ – на 89% ($p = 0,001$), НЖ – на 43% ($p = 0,001$), НАЖ – на 59% ($p = 0,001$) по сравнению с контролем.

В условиях ГГЦ процессы ПОЛ были еще более интенсивны. Так, по сравнению с контролем уровень ТБК-АП возрос на 167% при снижении АОА на 92%. На фоне ГГЦ ЭМФ и НАЖ также показали свою эффективность, снизив содержание ТБК-АП на 53 и 46% соответственно при увеличении АОА на 63 и 48% ($p = 0,001$). НМФ и НЖ в условиях ГГЦ не проявили антиоксидантной активности, снизив содержание ТБК-АП на 12 и 19% соответственно (таблица).

При анализе антигипоксических свойств выявлено, что НМФ увеличивала показатель резервного времени жизни в гермокамере на 26%, ЭМФ – на 93%, НЖ – на 46%, НАЖ – на 54% относительно показателей контрольной группы. На фоне ГГЦ показатель резервного времени резко снизился на 48%, а применение адаптогенов было достоверно эффективным только при использовании ЭМФ (рисунок).



Влияние адаптогенов на резервное время жизни крыс при летальной гипоксии и гипергомоцистеинемии

Влияние адаптогенов на содержание ТБК-АП в сыворотке экспериментальных крыс на фоне гипоксии и гипергомоцистеинемии

№ п/п	Группа	Содержание ТБК-АП в сыворотке (мкмоль/мг липидов)
1	Контроль (физ.р-р в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	5,82 ± 0,12
2	Гипоксия	12,1 ± 1,87**
3	Гипоксия + НМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	6,51 ± 0,33##
4	Гипоксия + ЭМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	5,35 ± 0,24##
5	Гипоксия + НЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	8,87 ± 1,51#
6	Гипоксия + НАЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	6,07 ± 0,51##
7	ГГЦ	15,54 ± 2,9**
8	ГГЦ+ НМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	13,72 ± 2,43
9	ГГЦ + ЭМФ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	7,34 ± 1,94
10	ГГЦ + НЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	12,58 ± 2,09
11	ГГЦ + НАЖ (в/брюш. 0,1 мл/100 гр)	9,88 ± 1,78

Примечания:

* – достоверность различий при $P \leq 0,05$; ** – при $P \leq 0,001$ по сравнению с контролем; #, ## – по сравнению с гипоксией.

Заключение. В нашем исследовании получены данные о наличии выраженных антиоксидантных свойств у исследуемых растительных адаптогенов, что объясняется высоким содержанием флавоноидов, сапонинов, селена и целого комплекса вспомогательных антиоксидантов, таких как токоферолы, аскорбаты, антраценпроизводные. Антиоксидантный механизм действия флавоноидов основан на способности предохранять стенки капилляров от повреждающего действия свободных радикалов путем нейтрализации активных форм кислорода и обрыва цепных свободнорадикальных реакций [4]. Кроме флавоноидов, большое влияние на антиоксидательную активность оказывает селен, который входит в состав селензависимой глутатионпероксидазы, инактивирующей активные формы кислорода. Сапонины являются ловушками свободных радикалов.

Таким образом, нами получены доказательства эффективности адаптогенов при гипоксии и гипергомоцистеинемии, что открывает перспективу создания на основе молочая Фишера, женьшеня и астрагала растительных лекарственных средств для коррекции этих состояний.

Список литературы

1. Буданцева А.А. Дикорастущие полезные растения России. – СПб., Изд. СПХФА, 2001. – 663 с.
2. Дармаев П.Д. Противовоспалительная активность настойки корней молочая Фишера // П.Д. Дармаев, В.В. Мантатов // Экология, здоровье, спорт. – Чита, 2004. – С. 64–67.
3. Каталог редких и исчезающих растений Восточного Забайкалья / сост. Б.И.Дулепова, В.Б. Касич, В.М. Остроумов [и др.]. – Чита, 1991.
4. Зенков Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – Маик: Наука/Интерпериодика, 2001. – 344 с.
5. Лекарственные растения Забайкалья: метод. рек. / Б.И. Дулепова [и др.] – Чита, 1991.
6. Противовоспалительное действие настойки корней молочая Фишера / С.И. Шашков, Л.Б. Бураева, А.В. Цыренжапов [и др.] // Человек и лекарство. – М., 2001. – С. 96.
7. Surata Y., Takahama U., Kimura M. // Biochim. et biophys. Acta. – 1984. – Vol. 799. – P. 313–317.
8. Телятьев В.В. Целебные клады Центральной Сибири. – Иркутск. 2000.
9. Шашков С.И. Химический состав корней молочая Фишера // Тибетская медицина Бурятии – достояние России. – Улан-Удэ, 2000. – С. 90–91.
10. Цыбиков Н.Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н. Цыбиков, Н.М. Цыбикова // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 5. – С. 471–482.

Рецензент –

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории эпидемиологии антропогенных инфекций института эпидемиологии микробиологии НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, г. Иркутск.

УДК 316.346.32-53.9.

К ВОПРОСУ ОБ АНАЛИЗЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

¹Куницына Н.М., ²Перельгин К.В., ¹Жиглатова К.И., ²Гурко Г.И.

¹Медицинский центр «Поколение», Белгород, e-mail: kun_nm@list.ru;

²Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, e-mail: info@gerontology.ru

Представлены данные собственных исследований по изучению качества жизни и биологического возраста у пациентов среднего и пожилого возраста с различным состоянием здоровья. Цель работы – изучить качество жизни и биологический возраст у пациентов среднего и пожилого возраста с различным состоянием здоровья (на примере пациентов с вестибулярной дисфункцией). Для изучения медико-социального статуса пациентов было сформировано 4 группы из 217 чел. среднего возраста (114 мужчин и 103 женщины в возрасте от 40 до 49 лет, средний возраст 45,4 ± 2,0 года) и 4 аналогичных группы из 208 чел. пожилого возраста (108 мужчин и 100 женщин в возрасте от 60 до 69 лет, средний возраст 65,4 ± 2,2 года). Все пациенты с целью изучения качества жизни были опрошены по опроснику SF-36. Показано, что вестибулярная дисфункция ассоциирована со снижением качества жизни, дисбалансом биологического и паспортного возраста.

Ключевые слова: качество жизни, биологический возраст

BOUT ANALYSIS OF QUALITY OF LIFE AND BIOLOGICAL AGE IN SENIORS

¹Kunitzyna N.M., ²Perelygin K.V., ¹Zhiglatova K.I., ²Gurko G.I.

¹Medical centre «Pokolenie», Belgorod, e-mail: kun_nm@list.ru;

²Institute of bioregulation and gerontology, S.-Petersburg, e-mail: info@gerontology.ru

This article presents the data of our own investigation of the life-quality analysis and the analysis of the biological age of the patients of middle age and elderly patients with different state of health. The purpose of the study is to research the quality of life and the biological age of the elderly patients and There were formed 4 groups consisted of 217 patients of the mean age (114 males and 103 females in the age of 40–49, average age 45,4 ± 2 years) and 4 groups consisted of 208 elderly patients (108 males and 100 females in the age of 60–69, average age 65,4 ± 2,2 years) to investigate the medical and social status of the patients. To study the quality of life all patients were examined by the SF-36 inquirer. There were shown that the vestibular dysfunction is associated with the deterioration of the quality of life and with the disbalance of biological and chronologic age.

Keywords: quality of life, biological age

В последнее время все чаще старение человека в преобладающем большинстве случаев происходит по преждевременному, характеризующемуся более ранним развитием возрастных изменений, чем у физиологически стареющих людей, наличием выраженной неоднородности гетерохтонности в старении различных систем и органов [1-3].

Цель работы – изучить качество жизни и биологический возраст у пациентов среднего и пожилого возраста с различным состоянием здоровья (на примере пациентов с вестибулярной дисфункцией).

Материалы и методы исследования

Для изучения медико-социального статуса пациентов было сформировано 4 группы из 217 чел. среднего возраста (114 мужчин и 103 женщины в возрасте от 40 до 49 лет, средний возраст 45,4 ± 2,0 года) и 4 аналогичных группы из 208 чел. пожилого возраста (108 мужчин и 100 женщин в возрасте от 60 до 69 лет, средний возраст 65,4 ± 2,2 года).

Группы людей среднего возраста

1.1. Здоровые люди среднего возраста: 56 чел. (мужчин – 29, женщин – 27) от 40 до 49 лет, средний возраст 45,9 ± 1,9 года.

1.2. Пациенты среднего возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии: 48 чел. (мужчин – 29, женщин – 19) от 40 до 49 лет, средний возраст 45,4 ± 2,2 года.

1.3. Пациенты среднего возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза: 58 чел. (мужчин – 28, женщин – 30) от 40 до 49 лет, средний возраст 45,1 ± 1,1 года.

1.4. Пациенты среднего возраста с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза: 55 чел. (мужчин – 28, женщин – 27) от 40 до 49 лет, средний возраст 45,0 ± 2,1 года.

Группы людей пожилого возраста

2.1. Здоровые люди пожилого возраста: 38 чел. (мужчин – 15, женщин – 23) от 60 до 69 лет, средний возраст 66,1 ± 1,2 года.

2.2. Пациенты пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии: 53 чел. (мужчин – 33, женщин – 20) от 60 до 69 лет, средний возраст 65,3 ± 2,1 года.

2.3. Пациенты среднего возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза: 59 чел. (мужчин – 23, женщин – 36) от 60 до 69 лет, средний возраст 64,2 ± 1,9 года.

2.4. Пациенты среднего возраста с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза: 58 чел. (мужчин – 37, женщин – 21) от 60 до 69 лет, средний возраст 65,7 ± 1,9 года.

Причинами вестибулярной дисфункции вследствие оториноларингологической патологии (периферической вестибулярной дисфункции) были заболевания внутреннего уха. Причинами вестибулярной дисфункции центрального генеза явились сосудистые нарушения, ассоциированные с артериальной гипертензией и атеросклерозом сосудов головного мозга. Причинами вестибулярной дисфункции смешанного генеза явилось сочетание указанных выше состояний.

Все пациенты с целью изучения качества жизни были опрошены по опроснику SF-36. Всем пациентам было проведено определение биологического возраста по методике Украинского института геронтологии. Результаты математико-статистически обработаны.

Результаты исследования и их обсуждение

*Качество жизни и биологический
возраст у здоровых людей*

*Качество жизни и биологический
возраст у здоровых людей среднего возраста*

Для определения медико-социального статуса мы использовали опросник определения качества жизни SF-36.

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у здоровых людей среднего возраста качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $97,2 \pm 0,2$ балла, ролевого функционирования (RP) – $98,7 \pm 0,3$ балла, боли (P) – $99,4 \pm 0,1$ балла, физического функционирования (PF) – $96,4 \pm 1,2$ балла, жизнеспособности (VT) – $97,1 \pm 1,2$ балла, психологического здоровья (MH) – $95,0 \pm 2,2$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $98,1 \pm 0,6$ балла, социального функционирования (SF) – $94,2 \pm 0,3$ балла.

Биологический возраст у здоровых людей среднего возраста, включенных в исследование, составил $46,4 \pm 2,2$ года, при этом достоверно не отличался от паспортного возраста, который составил $45,9 \pm 1,9$ года ($p > 0,05$).

*Качество жизни и биологический
возраст у здоровых людей
пожилого возраста*

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у здоровых людей пожилого возраста качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $96,2 \pm 0,6$ балла, ролевого функционирования (RP) – $97,1 \pm 1,1$ балла, боли (P) – $98,4 \pm 1,1$ балла, физического функционирования (PF) – $95,7 \pm 1,4$ балла, жизнеспособности (VT) – $96,9 \pm 1,4$ балла, психологического здоровья (MH) – $96,2 \pm 2,5$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $97,2 \pm 0,6$ балла, социального функционирования (SF) – $89,1 \pm 1,2$ балла. При этом по всем показателям, за исключением социального функционирования (SF), показатели качества жизни достоверно не отличались от тако-

вых у здоровых людей среднего возраста ($p > 0,05$). По показателю социального функционирования разница была достоверной: $87,1 \pm 1,2$ балла у пожилых людей и $94,2 \pm 0,3$ балла у людей среднего возраста ($p < 0,05$), что можно объяснить социальными аспектами, связанными с выходом на пенсию.

Биологический возраст у здоровых людей пожилого возраста, включенных в исследование, составил $66,7 \pm 2,1$ года, при этом достоверно не отличался от паспортного возраста, который составил $66,1 \pm 1,2$ года ($p > 0,05$).

*Качество жизни и биологический
возраст у пациентов с вестибулярной
дисфункцией вследствие
оториноларингологической патологии*

Качество жизни и биологический возраст у пациентов среднего возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии.

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у пациентов среднего возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $95,2 \pm 2,2$ балла, ролевого функционирования (RP) – $91,6 \pm 0,4$ балла, боли (P) – $99,2 \pm 0,2$ балла, физического функционирования (PF) – $90,3 \pm 1,7$ балла, жизнеспособности (VT) – $95,2 \pm 1,7$ балла, психологического здоровья (MH) – $91,1 \pm 0,3$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $92,2 \pm 0,7$ балла, социального функционирования (SF) – $88,2 \pm 0,6$ балла. При этом по показателям ролевого функционирования (RP), физического функционирования (PF), психологического здоровья (MH), ролевого эмоционального функционирования (RE) и социального функционирования (SF) различия были достоверны по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц среднего возраста ($p < 0,05$).

Биологический возраст у пациентов среднего возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии, включенных в исследование, составил $46,7 \pm 2,3$ года, при этом достоверно не отличался от паспортного возраста, который составил $45,4 \pm 2,2$ года ($p > 0,05$).

*Качество жизни и биологический
возраст у пациентов пожилого возраста
с вестибулярной дисфункцией вследствие
оториноларингологической патологии*

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларинго-

гической патологии качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $95,3 \pm 2,1$ балла, ролевого функционирования (RP) – $89,5 \pm 2,2$ балла, боли (P) – $98,2 \pm 0,5$ баллов, физического функционирования (PF) – $89,9 \pm 1,6$ балла, жизнеспособности (VT) – $94,9 \pm 1,9$ балла, психологического здоровья (MH) – $91,0 \pm 0,4$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $91,1 \pm 1,6$ балла, социального функционирования (SF) – $87,2 \pm 0,4$ балла. При этом по показателям ролевого функционирования (RP), физического функционирования (PF), психологического здоровья (MH), ролевого эмоционального функционирования (RE) различия были достоверны по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц пожилого возраста ($p < 0,05$).

Биологический возраст у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии, включенных в исследование, составил $65,6 \pm 2,4$ года, при этом достоверно не отличался от паспортного возраста, который составил $65,3 \pm 2,1$ года ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ изменения качества жизни и биологического возраста у пациентов с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии

Наличие вестибулярной дисфункции вследствие оториноларингологической патологии достоверно ($p < 0,05$) снижало качество жизни по показателям ролевого функционирования (RP), физического функционирования (PF), психологического здоровья (MH), ролевого эмоционального функционирования (RE) как у людей пожилого, так и среднего возраста. Кроме того, у пациентов среднего возраста также достоверно ($p < 0,05$) снижался и показатель социального функционирования (SF). У пациентов пожилого возраста по последнему показателю достоверных изменений не происходило, это объясняется тем, что этот показатель в пожилом возрасте изначально был снижен даже при отсутствии вестибулярной дисфункции.

Вестибулярная дисфункция вследствие оториноларингологической патологии не вызывала дисбаланс биологического возраста ни у лиц среднего, ни пожилого возраста.

Качество жизни и биологический возраст у пациентов с вестибулярной дисфункцией центрального генеза
Качество жизни и биологический возраст у пациентов среднего возраста центрального генеза

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у пациентов

среднего возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $85,1 \pm 2,3$ балла, ролевого функционирования (RP) – $90,2 \pm 0,3$ балла, боли (P) – $90,4 \pm 0,4$ балла, физического функционирования (PF) – $89,1 \pm 1,6$ балла, жизнеспособности (VT) – $84,3 \pm 3,1$ балла, психологического здоровья (MH) – $90,4 \pm 0,8$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $91,0 \pm 2,0$ балла, социального функционирования (SF) – $87,4 \pm 1,5$ балла. При этом по всем показателям качества жизни различия были достоверны по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц среднего возраста ($p < 0,05$).

Биологический возраст у пациентов среднего возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза, включенных в исследование, составил $50,2 \pm 1,4$ года, и при этом достоверно отличался от паспортного возраста, который составил $45,1 \pm 1,1$ года ($p < 0,05$).

Качество жизни и биологический возраст у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $84,2 \pm 1,9$ балла, ролевого функционирования (RP) – $88,6 \pm 2,3$ балла, боли (P) – $90,0 \pm 0,7$ балла, физического функционирования (PF) – $88,7 \pm 1,4$ балла, жизнеспособности (VT) – $85,1 \pm 2,6$ балла, психологического здоровья (MH) – $90,2 \pm 1,1$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $90,3 \pm 1,4$ балла, социального функционирования (SF) – $87,1 \pm 0,5$ балла.

При этом по всем показателям, кроме показателя социального функционирования, (SF) различия были достоверны по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц пожилого возраста ($p < 0,05$).

Биологический возраст у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза, включенных в исследование, составил $71,0 \pm 0,9$ года, и при этом он достоверно отличался от паспортного возраста, который составил $64,2 \pm 1,9$ года ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ изменения качества жизни и биологического возраста у пациентов с вестибулярной дисфункцией центрального генеза

Наличие вестибулярной дисфункции центрального генеза ($p < 0,05$) снижало качество жизни по показателям ролевого функционирования (RP), физического

функционирования (PF), психологического здоровья (MH), ролевого эмоционального функционирования (RE) как у людей пожилого, так и среднего возраста. Кроме того, у пациентов среднего возраста также достоверно ($p < 0,05$) снижался и показатель социального функционирования (SF). У пациентов пожилого возраста по последнему показателю достоверных изменений не происходило, это объясняется тем, что этот показатель в пожилом возрасте изначально был снижен даже при отсутствии вестибулярной дисфункции.

При этом по всем показателям, кроме показателя социального функционирования, (SF) различия были достоверны по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц пожилого возраста ($p < 0,05$).

Следует отметить, что по таким показателям качества жизни, как общее здоровье (GH), боль (P) и жизнеспособность (VT) снижение было достоверно ($p < 0,05$) более выраженным, чем при вестибулярной дисфункции вследствие оториноларингологической патологии. Такая закономерность отмечалась в отношении как пожилых пациентов, так и людей среднего возраста.

Вестибулярная дисфункция центрального генеза была достоверно ($p < 0,05$) сопряжена с дисбалансом биологического возраста как у лиц среднего, так и пожилого возраста.

Качество жизни и биологический возраст у пациентов с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза
Качество жизни и биологический возраст у пациентов среднего возраста смешанного генеза

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у пациентов среднего возраста с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $69,2 \pm 4,7$ балла, ролевого функционирования (RP) – $71,3 \pm 2,3$ балла, боли (P) – $81,5 \pm 1,2$ балла, физического функционирования (PF) – $62,4 \pm 4,1$ балла, жизнеспособности (VT) – $66,0 \pm 4,2$ балла, психологического здоровья (MH) – $70,2 \pm 2,6$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $68,4 \pm 4,7$ балла, социального функционирования (SF) – $66,9 \pm 3,2$ балла. При этом по всем показателям качества жизни различия были достоверны по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц среднего возраста ($p < 0,05$), а также с больными среднего возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза ($p < 0,05$) и вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии ($p < 0,05$).

Биологический возраст у пациентов среднего возраста с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза, включенных в исследование, составил $54,8 \pm 2,2$ года, и при этом достоверно отличался от паспортного возраста, который составил $45,0 \pm 2,1$ года ($p < 0,05$) и от биологического возраста пациентов среднего возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза ($p < 0,05$), и вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии ($p < 0,05$).

Качество жизни и биологический возраст у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза

Анализ качества жизни с помощью опросника SF-36 показал, что у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза качество жизни по шкале общего здоровья (GH) составило $49,3 \pm 3,0$ балла, ролевого функционирования (RP) – $56,5 \pm 2,5$ балла, боли (P) – $70,1 \pm 4,2$ балла, физического функционирования (PF) – $54,2 \pm 2,9$ балла, жизнеспособности (VT) – $47,2 \pm 4,8$ балла, психологического здоровья (MH) – $51,3 \pm 3,7$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – $54,5 \pm 3,6$ балла, социального функционирования (SF) – $52,4 \pm 2,5$ балла.

При этом по всем показателям, кроме показателя социального функционирования (SF), различия были достоверны по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц пожилого возраста ($p < 0,05$), а также по сравнению с показателями у пожилых больных с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии ($p < 0,05$). По сравнению с показателями у пожилых с вестибулярной дисфункцией центрального генеза, показатели качества жизни при вестибулярной дисфункции были достоверно ($p < 0,05$) ниже по всем критериям, кроме критерия боли (P).

Биологический возраст у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза, включенных в исследование, составил $72,2 \pm 2,5$ года, и при этом он достоверно отличался от паспортного возраста, который составил $65,7 \pm 1,9$ года ($p < 0,05$). Также биологический возраст при вестибулярной дисфункции был достоверно выше по сравнению с биологическим возрастом при вестибулярной дисфункции вследствие оториноларингологической патологии ($p < 0,05$) и не отличался от биологического возраста при вестибулярной дисфункции центрального генеза ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ изменения качества жизни и биологического возраста у пациентов с вестибулярной дисфункцией смешанного генеза

Наличие вестибулярной дисфункции смешанного генеза ($p < 0,05$) снижало качество жизни по всем показателям, предусмотренным опросником SF-36. При этом эти показатели были достоверно ниже ($p < 0,05$) не только, чем у здоровых пациентов пожилого возраста, но и чем у пациентов пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией вследствие оториноларингологической патологии по всем показателям и по сравнению с пациентами пожилого возраста с вестибулярной дисфункцией центрального генеза по всем показателям, кроме критерия боли.

Следовательно, при вестибулярной дисфункции смешанного генеза по большинству критериев качества жизни изменения были достоверно ($p < 0,05$) более выраженными, чем при вестибулярной дисфункции вследствие оториноларингологической патологии и вестибулярной дисфункции центрального генеза. Такая закономерность отмечалась в отношении как пожилых пациентов, так и людей среднего возраста.

Также вестибулярная дисфункция смешанного генеза была достоверно ($p < 0,05$) сопряжена с дисбалансом биологического возраста как у лиц среднего, так и пожилого возраста.

Выводы

1. Вестибулярная дисфункция являлась фактором, ухудшающим медико-социальный статус пациента. В этом плане негативное влияние имели все виды вестибулярной дисфункции – вестибулярная дисфункция вследствие оториноларингологической патологии, вестибулярная дисфункция центрального генеза и вестибулярная дисфункция смешанного генеза.

2. Вестибулярная дисфункция вследствие оториноларингологической патологии приводила к равновеликому сниже-

нию качества жизни у пациентов среднего и пожилого возраста и не вызывала дисбаланса паспортного и биологического возраста.

3. При этом вестибулярная дисфункция центрального генеза оказывала более негативное влияние. Она приводила не только к снижению качества жизни, но и была ассоциирована с дисбалансом биологического и паспортного возраста. Причем все эти изменения в пожилом и среднем возрасте были равновелики.

4. Наиболее негативное воздействие на медико-социальный статус пациента оказывала вестибулярная дисфункция смешанного генеза. Что касается биологического возраста, то вестибулярная дисфункция смешанного генеза достоверно была ассоциирована с его дисбалансом как у пациентов среднего, так и пожилого возраста. Но у пациентов среднего возраста этот дисбаланс был достоверно более выраженным, чем у пациентов пожилого возраста. В отношении качества жизни наблюдалась следующая закономерность. Качество жизни снижалось в достоверно большей степени, чем при других видах вестибулярной дисфункции, причем в пожилом возрасте эти изменения были достоверно более выраженными.

Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Дроздов В.П. Генез полиморбидности // Клиническая геронтология. – 2001. – №1–2. – С. 3–6.
2. Austriaco N.R. To Bud Until Death – The Genetics of Aging in the Yeast, *Saccharomyces* // YEAST – 1996. – Vol. 12, № 7. – P. 623–630
3. Nusbaum N.J. What Good Is It to Get Old // Medical hypotheses. – 1996. – Vol. 47, №2. – P. 77–79.

Рецензенты:

Белый Ю.А., д.м.н., профессор, зам. директора по науке, Калужский филиал ФГУ «МНТК» Микрохирургия глаза» им. Академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Калуга;

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород.

УДК 611.22.013

ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОЛОГИИ ГОЛОСОВОЙ СКЛАДКИ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

Луцай Е.Д.

ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава»,
Оренбург, e-mail: elut@list.ru

Методами макромикроскопического препарирования, гистотопографическим, морфометрии была изучена морфология основных структур голосовой складки у плодов обоего пола в разные периоды пренатального онтогенеза. Всего было изучено 43 гортани, полученные от плодов раннего, среднего, позднего плодного периодов. Были даны качественные и количественные характеристики мышцам, хрящам, сосудам и другим элементам изученной области. Получены новые сведения о возрастных изменениях структур голосовой складки в пренатальном периоде онтогенеза.

Ключевые слова: анатомия, плод, гортань, голосовая складка

REGULARITIES OF MORPHOLOGY OF THE VOCAL FOLD IN THE PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS

Lutsai E.D.

SEE HPE «Orenburg State Medical Academy of Russian Public Health», Orenburg, e-mail: elut@list.ru

With the help of methods of macromicroscopical preparation and morphometry, histotopographical methods the morphology of the vocal fold's principal structures of fetuses of both sex in different periods of prenatal ontogenesis has been studied. 33 larynxes have been studied in all, got from fetuses of early, middle and late fetal periods. Qualitative and quantitative descriptions to muscles, cartilages, vessels and other elements of the examined field have been given. The new data about age-related changes of the true vocal fold's structures have been received.

Keywords: anatomy, fetus, larynx, vocal fold

Развитие гортани начинается с конца 4-й недели внутриутробного развития человека [4]. В ключевых руководствах и монографиях по пренатальному онтогенезу человека развитие гортани описывается с позиции становления отдельных структурных элементов. Так, ряд исследователей подобно описали этапы и сроки закладки хрящей гортани, мышц, полости, желез и других элементов [3, 7, 10, 11]. Наибольшее число исследований приходится на различные структуры голосовой складки с описанием строения, возрастных изменений, половых различий ее отдельных элементов: голосовой мышцы, эпителия слизистой оболочки, голосовой связки, сосудов и нервов. Тогда как развитие нового направления – фетальная хирургия, требует сведений о топографо-анатомическом взаимоотношении и микротопографии органа в различных его отделах, а не его отдельных структур, для разработки адекватных доступов и способов микрохирургического вмешательства на гортани [5]. Такой комплексный органический подход необходим для анализа результатов, полученных с применением методов прижизненной визуализации в перинатологии. Востребованность сведений о макромикроскопическом строении органа связана с эпидемиологией врожденных пороков развития гортани. Несмотря на то, что они

составляют небольшую часть от всей врожденной патологии человека, в литературе существует четкая классификация этих пороков с выделением двух основных групп: органических и тканевых, на долю которых, по мнению автора, приходится 34 и 65% соответственно всех пренатальных нарушений в строении органа [6]. Целевой установкой данного исследования явилось изучить и выявить закономерности строения голосовой складки в разные сроки пренатального онтогенеза для адаптации их к потребностям современной практической медицины.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на 43 плодах разного возраста, мужского и женского пола, без патологии органов шеи, полученных в результате прерывания беременности по медицинским показаниям с соблюдением этических и юридических норм, а также плодов, находящихся в коллекции на кафедре анатомии человека. Возраст плодов уточнялся по медицинской документации, определялся по теменно-копчиковому размеру и другим антропометрическим параметрам плода. Весь материал был разбит на три группы (табл. 1).

Для решения задач исследования был использован ряд морфологических методик: метод фиксации материала, при котором особое внимание уделялось приданию анатомического положения плода и исключению погрешности от «эмбрионального положения»; метод макромикроскопического препарирования с маркировкой шейных позвонков; метод горизонтальных распи-

лов по Н.И. Пирогову на уровне истинной голосовой щели; гистотопографический метод с изготовлением серийных гистотопограмм и окраской их по методу

Ван-Гизона и гематоксилин-эозином; метод изготовления гистологических парафиновых срезов, морфометрия и статистический анализ.

Таблица 1

Распределение исследуемого материала по группам

Пол плода	Период пренатального онтогенеза [2]		
	Ранний плодный (13–20)	Средний плодный (21–28)	Поздний плодный (29–40)
Мужской	10	8	6
Женский	8	8	3
Всего	18	16	9

Результаты исследования и их обсуждение

Скелетотопические границы голосовой щели в разные сроки пренатального онтогенеза имеют тенденцию к смещению вниз. Так, в раннем плодном периоде онтогенеза голосовая щель проецировалась на уровне нижнего края второго шейного позвонка. К концу изученного периода она опускалась до нижнего края третьего позвонка. По имеющимся в литературе данным [1] у новорожденного она проецируется еще ниже и продолжает тенденцию к смещению вниз на протяжении всего периода постнатального онтогенеза. Другой скелетотопической закономерностью является низкое положение подъязычной кости в раннем плодном периоде онтогенеза. Как видно на рис. 2, центральный фрагмент тела подъязычной кости располагается кпереди от угла щитовидного хряща. С увеличением срока гестации фрагменты (более крупный центральный и менее крупные – 2 боковых) подъязычной кости смещаются вверх и к окончанию позднего плодного периода сли-

ваются. В этом возрасте они располагаются кпереди от надгортанника. Синтопической особенностью является расположение на уровне голосовой щели справа и слева поднижнечелюстной слюнной железы, которая также к среднему плодному периоду смещается до уровня входа в гортань, а в позднем плодном периоде находится от органа на значительном удалении. К задней стенке гортани на уровне голосовой щели прилежит участок гортанной части глотки, причем ее передняя стенка отделена от органа небольшой прослойкой соединительной ткани, которая с ростом плода становится более выраженной. Оценка количественной топографии (патент РФ № 2171465, авторы: И.И. Каган, Л.М. Железнов, И.Н. Фатеев) была проведена с использованием системы координат. Она показала, что в используемой нами системе координат, на описанном уровне гортань располагалась в VI–XI секторах в раннем плодном периоде, в V–XII в среднем плодном, в позднем плодном периоде ее границы по секторам не менялись.



Рис. 1. Горизонтальный распил шеи плода по методу Н.И. Пирогова на уровне голосовой щели. Плод 17 недель. Фото под МБС – 9, ок.8, об.1

Описание закономерностей макромикроскопического строения и микрофотографии голосовой складки в разные периоды пренатального онтогенеза было выполнено на серийных гистотопограммах гортани, сделанных на уровне голосовой щели (рис. 2). Размеры гортани на уровне голосовой щели увеличивались в зависимости от срока гестации. Прямой (передне-задний) наружный размер и поперечный в раннем, среднем и позднем плодном периодах составил $4,9 \pm 0,26$ и $6,5 \pm 0,31$ мм; $7,3 \pm 0,57$ и $9 \pm 0,67$ мм; $10,2 \pm 0,84$ и $13,1 \pm 0,54$ мм соответственно. Обращает внимание, что в пренатальном онтогенезе во всех сроках идет преобладание поперечного размера органа над прямым размером. С начала и до конца изученных периодов увеличение размеров происходит больше чем в 2 раза (пря-

мой размер на 108%, поперечный на 101%). Максимальный прирост прямого размера происходит в сроки с 20-й по 27-ю неделю внутриутробного развития, поперечного с 29-й по 40-ю неделю. Размеры голосовой щели и ее частей (межперепончатой и межхрящевой) представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, во все периоды идет преобладание длины межперепончатой части голосовой щели над межхрящевой частью. Наибольшее преобладание 3:1 наблюдается в раннем плодном периоде. Увеличение этого параметра с 13-й недели по 40-ю происходит более чем в 2 раза. Голосовая щель по форме была близка к эллипсу, максимальная ширина ее в раннем плодном периоде составила $0,6 \pm 0,06$ мм, среднем плодном – $0,8 \pm 0,13$ мм, позднем плодном – $1,8 \pm 0,16$ мм.

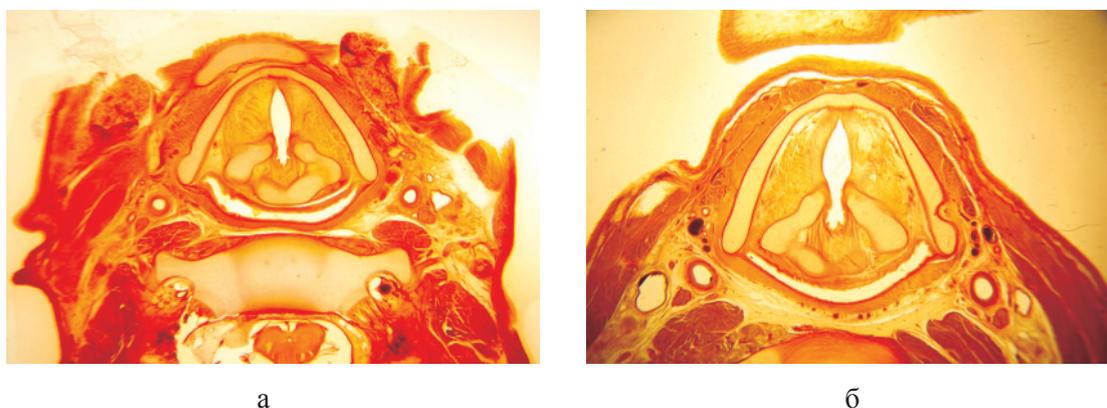


Рис. 2. Фрагмент горизонтальной гистотопограммы шеи плода на уровне голосовой щели: а – плод 16 нед.; б – плод 25 нед. Фото под МБС – 9, ок.6, об.1, окраска по Ван-Гизону

Таблица 2

Длина голосовой щели и ее частей в разные периоды пренатального онтогенеза (мм)

Параметр	Период онтогенеза		
	Ранний плодный	Средний плодный	Поздний плодный
Длина голосовой щели	$2,4 \pm 0,15$	$4,1 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,12$
Длина межперепончатой части	$1,8 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,15$	$3,8 \pm 0,34$
Длина межхрящевой части	$0,6 \pm 0,11$	$1,7 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,19$

Применение гистотопографического метода позволяет на серийных гистотопограммах дать качественную характеристику основным анатомическим структурам голосовой складки. В срез попадает щитовидный хрящ, который имеет вид подковы. Спереди, в области угла щитовидного хряща, хорошо выраженного в постнатальном онтогенезе, контур имеет вид сглаженной полукруглой линии, причем эта форма наблюдалась во все сроки пренатального онтогенеза у плодов и мужского, и женского

пола. На внутренней поверхности в области угла щитовидного хряща (месте прикрепления голосовой связки и голосовой мышцы) с увеличением срока гестации при окраске по методу Ван-Гизона визуализировалось уплотнение соединительной ткани, которое очень тесно контактировало с надхрящницей и деформировало контур. Толщина хряща в этом отделе увеличивалась с $0,3 \pm 0,02$ мм до $1 \pm 0,04$ мм к окончанию срока исследования. Длина пластинки с $4,8 \pm 0,3$ мм до $6,2 \pm 0,7$ мм, при

недостовверном различии значений справа и слева. Черпаловидные хрящи и пластинка перстневидного хряща также имели тенденцию к увеличению морфометрических параметров.

В толще голосовой складки в пренатальном онтогенезе можно четко дифференцировать все основные анатомические образования: слизистая оболочка с очень рыхлым расположением волокон ее соединительной ткани, голосовая связка, представленная скоплением соединительной ткани, в котором четко прослеживается продольная направленность волокон и расположены они более плотно, голосовая мышца, пучки щиточерпаловидной мышцы. В непосредственной близости к пластинкам щитовидного хряща определяются рыхло расположенные волокна соединительной ткани, в которых видны скопления сосудов разного калибра.

Мышечные структуры гортани на этом уровне представлены волокнами голосовой, щиточерпаловидной, перстнечерпаловидной задней мышцами. В соответствии с литературными данными считается, что перстнечерпаловидная мышца является самой первой и ей принадлежит основная функция по расширению полости гортани и освобождению органа от мезенхимы, которая заполняет его полость на этапе эмбриогенеза [7]. Перстнечерпаловидная задняя мышца очень тесно прилежит к задней поверхности пластинки щитовидного хряща. Ее пучки имеют на срезе косое или поперечное направление. Максимальная толщина увеличивается в зависимости от возраста с 200 до 600 мкм. Голосовая мышца отличается в раннем плодном периоде своей незрелостью. При изучении гистологических препаратов отмечается плохо выраженная исчерченность не только ее, но и всех мышечных волокон. Наилучшая дифференцировка мышечных пучков, определение и ориентация возможны у плодов в возрасте 29–40 недель. В этой группе четко видны зоны контакта (места прикрепления) голосовой мышцы черпаловидным хрящам, тогда как в более ранние сроки пренатального онтогенеза на этих участках визуализируется однородная гомогенная масса. Для описания особенностей слизистой оболочки и микро топографии желез гортани были использованы ультратонкие парафиновые срезы, которые позволили описать взаимоотношение главных отделов желез с анатомическими структурами органа, длину и форму их выводных протоков. Главные отделы желез были обнаружены в непосредственной близости от основных хрящевых

образований этой области, а также между волокнами мышечной ткани.

Заключение. Таким образом, комплексный подход к изучению анатомического строения и микро топографии гортани человека на уровне голосовой щели позволяет описать основные структурные компоненты этой области, которые четко дифференцируются у плодов уже в раннем плодном периоде. Изменение морфометрических параметров на уровне голосовой щели идет очень активно и сопровождается увеличением прямого и поперечного размера органа от раннего к позднему плодному периоду больше чем в два раза. Полученные сведения о качественной и количественной характеристике голосовой щели и голосовых складок могут быть востребованы в перинатологии.

Список литературы

1. Андронеску А. Анатомия ребенка / пер. с рум. – Бухарест.: Меридиане, 1970. – 363 с.
2. Внутритрубное развитие человека: Руководство для врачей / под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М., 2006.
3. Петрова Р.М. О развитии полости гортани в эмбриогенезе человека. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1963. – Т. 44, Вып. 4. – С. 72–79.
4. Пэттен Б.М. Эмбриология человека / пер. с англ. – М.: Медгиз, 1959. – 768 с.
5. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Внутритрубная хирургия // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, №3. – С. 30–36.
6. Цветков Э.А. Пороки гортани и трахеи у детей. – СПб.: Сотис-Лань, 1999.
7. Шумихина Г.В. Мышцы гортани человека в онтогенезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 30 с.
8. Bonnaure-Maiiet M., Lescoat D. Development of elastic fibers in vocal folds. // Acta anat. – 1989. – Vol. 136, №2. – P. 125–128.
9. Fayoux P., Marciniak B., Devisme L., Storme L. Prenatal and early postnatal morphogenesis and growth of human laryngotracheal structures // Journal Of Anatomy [J Anat]. – 2008 Aug. – Vol. 213 (2). – P. 86–92.
10. Host M.N. Early development of human laryngeal muscles // Ann. otol., rhinol. and laryngol. – 1972. – Vol. 81, №4. – P. 446–448.
11. Lima L.F., Nita L.M., Campelo V.E., Imamura R., Tsuji D.H. Morphometric study on the anatomy of the fetal cricoid cartilage and comparison between its inner diameter and endotracheal tube sizes. // The Annals Of Otolology, Rhinology, And Laryngology [Ann Otol Rhinol Laryngol]. – 2008 Oct. – Vol. 117 (10). – P. 774–80.

Рецензенты:

Забиров Р.А., д.м.н., профессор, зав кафедрой оториноларингологии ГОУ ВПО «ОрГМА Росздрава», г. Оренбург;

Коновалов Д.Ю., д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ГОУ ВПО «ОрГМА Росздрава», г. Оренбург.

УДК 616-018.1.127:615.277.3:547.597

СТРУКТУРНАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ МИОКАРДА КРЫС И ЧИСЛЕННОСТЬ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ ДОКСОРУБИЦИНА И ТРИТЕРПЕНОИДОВ

Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Молодых Н.А.,
Клиникова М.Г., Молодых О.П.

*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН,
Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru*

Изучена структурная реорганизация миокарда крыс при введении доксорубина и тритерпеноидов (бетулоновой кислоты и ее β-аланиламида). Показано, что доксорубин вызывает значительные некробиотические повреждения кардиомиоцитов, их гибель, обуславливая уменьшение массы сердца и общей численности кардиомиоцитов. Одновременно происходит значительное уменьшение репликативного пула миокарда – доли одноядерных кардиомиоцитов. При введении бетулоновой кислоты и ее β-аланиламида в схему химиотерапии отмечаются сходные морфофункциональные изменения миокарда, но степень выраженности изменений массы сердца, общей численности КМЦ и доли одноядерных клеток различна. При использовании обоих тритерпеноидов после однократного введения доксорубина численность кардиомиоцитов в сердце снижается в меньшей степени, чем только после введения одного цитостатика. Установленная возможность восстановления численности кардиомиоцитов после воздействия кардиотоксическими препаратами и изменения соотношения одно- и двуядерных кардиомиоцитов под действием тритерпеноидов может способствовать развитию новых технологий стимулирования клеточных форм регенерации кардиомиоцитов при сердечной патологии.

Ключевые слова: миокард, численность кардиомиоцитов, репликативный резерв, доксорубин, бетулоновая кислота и ее амид

STRUCTURAL REORGANIZATION OF THE RAT MYOCARDIUM AND CARDIOMYOCYTE NUMBER UNDER INFLUENCE OF DOXORUBICIN AND TRITERPENOIDS

Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M., Molodykh N.A.,
Klinnikova M.G., Molodykh O.P.

*Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,
Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru*

Structural reorganization of rat myocardium under the impact of doxorubicin, betulonic acid and its β-alanine amide was studied. It is shown that the cardiotoxic effects of doxorubicin appear in the necrobiotic cardiomyocyte damages and their death resulting in decrease of heart mass and reduction in the total number of cardiomyocytes. At the same time the replicative pool of cardiomyocytes, namely mononuclear cells, was significantly reduced. The impact doxorubicin followed by betulonic acid and its β-alanine amide caused similar morphofunctional damages of myocardium, but changes in heart mass, total cardiomyocyte number and mononuclear cell share were differed. Under combination both triterpenoids with doxorubicin the total cardiomyocyte number reduced less than after cytostatic agent along. The possibility revealed restoring cardiomyocyte number in heart after influence of cardiotoxic drugs so as variations in proportions of mono- and binucleated cells may promote the development of new technologies for stimulation of cardiomyocyte regeneration in cardiac pathology.

Keywords: myocardium, total cardiomyocyte number, replicative pool, doxorubicin, betulonic acid and its β-alanine amide

Кардиотоксические эффекты веществ с противоопухолевой активностью, в первую очередь, антрациклиновых антибиотиков, связаны с развитием необратимой кардиомиопатии и сердечной недостаточности в течение длительных сроков после окончания лечения [4, 9]. В последнее время ведутся поиск и разработка протективных и регенераторных технологий, снижающих кардиотоксическое действие и повышающих переносимость традиционной химиотерапии [3, 6, 10]. Одним из таких путей является поиск новых биологически активных агентов растительного происхождения, которые обычно обладают комплексной активностью (органопротекторной, антиоксидантной,

противовоспалительной и иммуномодулирующей) и лучше переносятся организмом. К таким соединениям относятся тритерпеноиды лупанового ряда, в частности бетулоновая кислота и ряд ее производных, обладающих широким спектром биологической активности, что позволяет использовать их в клинической практике [6].

Для оценки кардиотоксических и цитопротекторных эффектов цитостатиков и возможных корректоров/модификаторов биологических реакций большое значение имеет выяснение характера и выраженности повреждений тканей и клеток, форм их регенерации на основе комплексного морфологического анализа.

Цель исследования – сравнительное изучение характера структурной реорганизации миокарда экспериментальных животных при действии доксорубина и тритерпеноидов (бетулоновой кислоты и ее аланиламида) с оценкой общей численности кардиомиоцитов в сердце как интегрального показателя выраженности регенераторных реакций.

Материал и методы исследования

Исследования проведены на 60 крысах-самцах Вистар, содержащихся в стандартных условиях вивария. Все эксперименты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г.

Комплексный морфологический анализ миокарда крыс Вистар выполнен при моделировании доксорубиновых повреждений и при использовании производных бетулина – бетулоновой кислоты (3-оксо-20(29)-лупен-28-овая кислота) и ее β-аланиламида ([3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-аминопропионовая кислота), синтезированных в лаборатории медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН [6].

Животные были разделены на 6 экспериментальных групп. Животным 1-й группы ($n = 10$) вводили однократно внутрибрюшинно доксорубин (ДОК) («ЛЭНС-Фарм», Москва) в дозе 7 мг/кг. Животным 2-й группы ($n = 12$) через 1 сут после однократного внутрибрюшинного введения ДОК ежедневно внутривенно вводили водно-твиновый раствор бетулоновой кислоты (БК) в дозе 50 мг/кг. Крысам 3-й группы ($n = 12$) через 1 сут после однократного внутрибрюшинного введения ДОК ежедневно вводили водно-твиновый раствор амида БК в дозе 50 мг/кг. Животным 4-й группы ($n = 10$) вводили ежедневно водно-твиновый раствор БК в той же дозе, а животным 5-й группы ($n = 10$) – ежедневно раствор амида БК. Контрольной (6-й) группе животных ($n = 6$) внутрибрюшинно однократно вводили физиологический раствор в соответствующем их массе тела объеме, а затем ежедневно внутривенно вводили воду. Половину животных всех групп декапитировали с использованием эфирного наркоза через 3 сут, другую половину – через 14 сут после введения препаратов.

После вскрытия грудной клетки сердце быстро отделяли от окружающих тканей и взвешивали, для получения парафиновых срезов образцы фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина и для получения полутонких срезов – в 4%-м растворе параформальдегида. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином с постановкой реакции Перлса и по ван Гизону. Полутонкие срезы окрашивали 1%-м раствором азура II. Исследование и морфометрический анализ (измерение диаметра КМЦ) проводили в универсальном микроскопе «Leica DM 4000B» с использованием цифровой фотокамеры «Leica DFC 320» и компьютерной программы «Leica QWin».

Для количественной оценки общей популяции КМЦ в сердце применяли метод щелочной диссоциации фиксированных тканей [1]. Кроме общей численности КМЦ в сердце определяли количественное

соотношение одно-, дву- и многоядерных (3 и более ядер) КМЦ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологические изменения миокарда через 3 сут после однократного введения ДОК (1-я группа) проявлялись в выраженных нарушениях кровообращения и значительных литических изменениях одних КМЦ и контрактурных повреждениях других. Морфологическими эквивалентами литических повреждений КМЦ на светополитическом уровне являются нарушение компактной упаковки и разрежение миофибрилл, выраженное просветление цитоплазмы, образование очагов «опустошения», преимущественно вблизи ядер. Наблюдался некроз и некробиоз отдельных КМЦ со скоплениями в данных участках моноклеаров. Нарушения кровообращения в виде значительного венозного полнокровия и развития выраженного межволоконного и интерстициального отека способствовали разволокнению миокарда.

Анализ абсолютного числа КМЦ в сердце выявил снижение этого параметра (на 13%, $p < 0,05$), что сопровождалось изменением соотношения одно- и двуядерных КМЦ, а именно уменьшением доли одноядерных клеток (на 4,1%) и соответствующим увеличением доли двуядерных клеток (таблица). Снижение абсолютной численности КМЦ обусловлено кардиотоксическим эффектом этого препарата и гибелью клеток преимущественно путем апоптоза [4]. По нашим данным и результатам других исследователей [3, 7], одноядерные КМЦ сохраняют способность вступать в клеточный цикл, завершающийся кариокинезом, что приводит к снижению их количества и соответственно, к увеличению пула двуядерных КМЦ. Снижение доли одноядерных КМЦ может свидетельствовать об истощении регенераторных резервов миокарда. Важно отметить, что снижение общей численности КМЦ и уменьшение их размеров (снижение диаметра КМЦ на 11%) вызывало снижение массы сердца (на 6%) без изменений массы тела.

Через 14 сут после воздействия ДОК литические повреждения КМЦ и интерстициальный отек сохранялись, у некоторых животных – усиливались. В результате гибели КМЦ формировались мелкие очаги кардиосклероза. Происходило дальнейшее снижение общей численности КМЦ и доли одноядерных клеток (соответственно на 40%, $p < 0,05$, и 4,8%, $p < 0,01$); диаметр КМЦ снижался на 25%. Эти изменения вызывали существенное уменьшение массы серд-

ца (на 24%, $p < 0,05$) и свидетельствовали о выраженном кардиотоксическом эффекте данного антрациклинового антибиотика даже через 2 недели после его введения.

Морфометрический анализ и количественная оценка популяции кардиомиоцитов в сердце крыс Вистар после воздействия доксорубина и производных бетулина ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Экспериментальные группы				
		ДОК	ДОК+БК	ДОК+АБК	БК	АБК
<i>3 сут</i>						
Масса тела, г	222,7 ± 6,4	217,0 ± 22,4	189,2 ± 13,6	244,0 ± 1,9	233,1 ± 7,7	210,8 ± 5,2
Масса сердца, г	0,89 ± 0,03	0,84 ± 0,07	0,75 ± 0,04*	0,92 ± 0,02	0,84 ± 0,05	0,86 ± 0,07
Диаметр кардиомиоцитов, мкм	14,99 ± 0,20	13,32 ± 0,17	12,24 ± 0,70*	13,98 ± 0,24	15,26 ± 0,42	15,36 ± 0,26
Концентрация кардиомиоцитов, 10 ³ /мг ткани	14,654 ± 0,487	15,340 ± 1,120	15,115 ± 0,869	14,790 ± 0,555	16,741 ± 1,549	17,672 ± 1,629
Абсолютная численность кардиомиоцитов в сердце, x10 ⁶	11,086 ± 0,453	9,610 ± 0,200*	10,684 ± 0,787	11,416 ± 1,095	11,868 ± 0,812	11,947 ± 1,186
Количество клеток, %:						
однойдерных	19,7 ± 0,5	15,6 ± 2,1	15,3 ± 2,4	12,7 ± 1,0*	24,0 ± 5,4	30,4 ± 6,9
двухдерных	79,2 ± 0,5	83,1 ± 1,8	84,1 ± 2,3	87,0 ± 0,9*	75,1 ± 5,2	68,8 ± 6,9
многодерных (3 и более ядер)	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,5	0,6 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,6
<i>14 сут</i>						
Масса тела, г	319,0 ± 3,8	209,4 ± 17,0*	253,6 ± 29,1	279,6 ± 9,9*	246,2 ± 19,0*	258,2 ± 26,5
Масса сердца, г	1,03 ± 0,03	0,78 ± 0,08*	0,88 ± 0,06	0,96 ± 0,04	0,93 ± 0,06	0,96 ± 0,06
Диаметр кардиомиоцитов, мкм	14,75 ± 0,38	11,03 ± 0,36*	13,19 ± 0,78	15,16 ± 0,29	15,00 ± 0,08	14,59 ± 0,24
Концентрация кардиомиоцитов, 10 ³ /мг ткани	14,811 ± 0,500	15,656 ± 0,664	14,124 ± 1,269	16,522 ± 0,967	15,217 ± 0,959	15,289 ± 1,443
Абсолютная численность кардиомиоцитов в сердце, x10 ⁶	13,807 ± 1,029	8,429 ± 1,055*	10,116 ± 0,622*	12,961 ± 0,241	12,284 ± 1,094	13,414 ± 0,958
Количество клеток, %:						
однойдерных	14,3 ± 0,7	9,5 ± 0,4**	13,2 ± 1,8	9,8 ± 1,1*	13,9 ± 1,4	16,1 ± 1,6
двухдерных	85,5 ± 0,8	90,3 ± 0,4	85,9 ± 2,3	89,7 ± 1,1*	85,4 ± 1,7	83,2 ± 1,6
многодерных (3 и более ядер)	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,9 ± 0,5	0,4 ± 0,05	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2

Примечание. ДОК – доксорубин, БК – бетулоновая кислота, АБК – амид бетулоновой кислоты. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ при сравнении с контролем.

Уменьшение диаметра КМЦ (атрофические изменения) связано с нарушением воспроизводства внутриклеточных структур, т.е. пластическим обеспечением функций мышечных клеток сердца в результате снижения или подавления синтеза белков под действием ДОК. Сердечную недостаточность, которая развивается в подобных случаях, мы расцениваем как регенераторно-пластическую недостаточность [4]. К основным типам повреждения КМЦ при регенераторно-пластической недостаточности относятся литические изменения с редукцией миофибриллярных пучков, основным видом клеточной гибели является апоптоз. Повреждения и гибель КМЦ носят диффузный характер и при хроническом течении сопровождаются развитием диффузного или мелкоочагового кардиосклероза. Ремоделирование сердца при хронической регенераторно-пластической недостаточности проходит, как правило, по дилатаци-

онному варианту, что является причиной развития застойной сердечной недостаточности в отдаленные сроки после противоопухолевого лечения [2].

После введения ДОК и последующего применения БК (2-я группа) в миокарде крыс Вистар через 3 сут присутствовали КМЦ как с литическими, так и контрактурными повреждениями миофибрилл, при этом многие КМЦ сохраняли свои тинкториальные свойства. В некоторых зонах миокарда наблюдался некробиоз КМЦ и развитие заместительного кардиосклероза. Как и в 1-й группе, регистрировались нарушения гемодинамики в виде полнокровия сосудов, интерстициального отека, значительного в некоторых зонах миокарда. Общая численность КМЦ в сердце у крыс этой группы была снижена в меньшей степени, чем в 1-й группе (на 4%), но доля однойдерных клеток была уменьшена в той же степени (на 4,4%). В большей степени уменьшались

размеры КМЦ, о чем свидетельствовало заметное уменьшение их диаметра (на 18%, $p < 0,05$) (см. таблицу). Именно это обстоятельство обусловило наиболее значительное снижение массы сердца в этот срок эксперимента (на 16%, $p < 0,05$) среди всех исследованных групп.

Через 14 сут у крыс этой группы морфологические изменения литические и контрактурные повреждения КМЦ сохранялись, но становились менее выраженными. В некоторых участках в результате гибели КМЦ формировались мелкие очаги кардиосклероза. Здесь же наиболее выраженными были явления интерстициального отека. Одновременно в разных зонах миокарда регистрировались кластеры «малых» одноядерных или двуядерных КМЦ с близко расположенными ядрами, которые мы относим к новообразованным клеткам. Общее количество КМЦ в сердце резко снижалось (на 27%), но доля одноядерных КМЦ восстанавливалась почти до уровня контроля. Следовательно, можно говорить о восстановлении пула этих клеток, то есть о восстановлении репликативного резерва миокарда. В то же время размеры КМЦ оставались уменьшенными (диаметр был снижен на 11%), что обуславливало сохранение уменьшенной массы сердца (на 14%, $p < 0,05$) в этот период эксперимента.

После введения ДОК и последующего применения амида БК (3-я группа) через 3 сут эксперимента в миокарде также регистрировались КМЦ с литическими и контрактурными повреждениями, отмечалось полнокровие сосудов, в некоторых участках – выраженный интерстициальный отек, приводящий к разволокнению ткани. В целом морфологические изменения миокарда были сходными с таковыми у животных 2-й группы. В миокарде также появлялись «малые» кардиомициты с митотически делящимися ядрами. Общая численность КМЦ в этой группе не изменялась по сравнению с контролем, однако доля одноядерных КМЦ снижалась (на 5%, $p < 0,05$). Размеры КМЦ в этой группе снижались в меньшей степени (на 7%), чем в других группах с введением ДОК. Масса сердца соответственно сохранилась на уровне контроля, а масса тела увеличилась (на 10%, $p < 0,05$).

Через 14 сут у крыс 3-й группы выраженное полнокровие сосудов и интерстициальный отек сохранялись в основном во внутреннем слое миокарда стенки левого желудочка. Там же регистрировались наиболее распространенные литические и контрактурные повреждения КМЦ. Так же встречались кластеры «малых» КМЦ, что свидетельствовало о сохранении клеточной формы регенерации. Общая числен-

ность КМЦ и доля одноядерных КМЦ были уменьшены незначительно (соответственно на 6 и 4,5%, $p < 0,05$). Диаметр КМЦ восстанавливался до контрольного уровня, что способствовало сохранению массы сердца.

При введении только БК (4-я группа) и только АБК (5-я группа) через 3 сут отмечались сходные изменения миокарда: большинство клеток сохраняло нормальные морфологические и тинкториальные свойства, но регистрировались КМЦ с контрактурными и литическими изменениями. Нарушения гемодинамики проявлялись в виде полнокровия сосудов, сладжа эритроцитов, наблюдались очаги гемо- и плазморрагий, интерстициальный отек был умеренным. В миокарде регистрировались «малые» КМЦ с близко расположенными ядрами, что можно считать морфологическим эквивалентом прошедшего кариокинеза. При этом общая численность КМЦ в сердце несколько увеличивалась (соответственно на 2 и 8%), а доля одноядерных КМЦ снижалась (на 4,5 и 5,4%, $p < 0,05$), что могло отражать усиление кариокинеза. Диаметр КМЦ существенно не изменялся (см. таблицу). Все это в целом способствовало сохранению массы сердца на уровне контрольных значений.

Через 14 сут после применения тритерпеноидов в миокарде возрастало количество некробиотически измененных КМЦ, ядра таких клеток часто смешались в подсарколеммальную зону. Следует отметить возрастание количества как атрофированных, так и гипертрофированных КМЦ. Гемодинамические нарушения (преимущественно полнокровие) сопровождались умеренной диффузной инфильтрацией стромы миокарда мононуклеарами; у некоторых животных развивался диффузный и мелкоочаговый кардиосклероз. Общая численность КМЦ в сердце у крыс 4-й группы в этот срок была несколько снижена (на 10%), но доля одноядерных клеток восстанавливалась до уровня контроля. У крыс 5-й группы общая численность КМЦ соответствовала контрольным значениям, а доля одноядерных КМЦ даже возрастала (на 2%). Эти данные свидетельствуют о восстановлении репликативного пула и активации регенераторных процессов. Диаметр КМЦ в обеих группах не отличался от контрольных значений.

Возможность регулярного обновления пула КМЦ на протяжении всей жизни и после воздействия цитотоксическими агентами продемонстрирована в ряде исследований, в которых представлены морфологические эквиваленты пролиферативной активности КМЦ и разработаны подходы к количественной оценке репликативного резерва миокарда [1, 3, 5, 7, 8]. В наших исследованиях показано, что после повреждающего цикло-

фосфанового воздействия происходят не только гибель и элиминация КМЦ, но и индукция их пролиферации [1, 5]. В миокарде после однократного введения циклофосфана (в дозе 125 мг/кг) мы наблюдали митотическое деление ядер КМЦ и появление «малых» КМЦ (длиной около 40 мкм) с близко расположенными ядрами. Такая картина соответствует завершению телофазы и не свойственна зрелым КМЦ.

Малые КМЦ, которые мы регистрировали при циклофосфановых и доксорубициновых повреждениях миокарда, а также при комбинированных воздействиях цитостатиков и тритерпеноидов, располагались часто на концах мышечных волокон и формировали своеобразные точки роста. В ряде случаев происходил интермедиантный рост мышечных волокон – за счет деления клеток, расположенных в середине волокон. Кроме митотического деления ядер КМЦ и телофаз, в миокарде встречались также картины формирования вставочных дисков между разделившимися малыми КМЦ с образованием одноядерных клеток. Выявление фаз митоза ядер КМЦ и формирование вставочных дисков (цитокинеза) с очевидностью свидетельствуют об их делении. Важной характеристикой индуцированного кардиомиогенеза является формирование кластеров новообразованных клеток.

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что однократное введение ДОК вызывает значительные преимущественно литические повреждения КМЦ, сопровождающиеся их атрофией и апоптотической гибелью, что приводит к заметному уменьшению численности КМЦ в сердце и инволюции органа. Одновременно происходит значительное уменьшение репликативного пула миокарда – доли одноядерных КМЦ. При введении тритерпеноида (бетулоновой кислоты и ее β-аланиламида) в схему химиотерапии отмечаются сходные морфофункциональные изменения миокарда, но степень выраженности изменений массы сердца, общей численности КМЦ и доли одноядерных клеток различна. Введение ДОК с последующим применением БК вызывает наиболее значительное при сравнении с амидом БК снижение массы сердца и диаметра КМЦ через 3 сут эксперимента, через 14 сут – наиболее значительное уменьшение общей численности КМЦ. После введения ДОК с последующим применением амида БК масса сердца и общая численность КМЦ в сердце существенно не изменяются, но значительно снижается доля одноядерных клеток. При использовании обоих тритерпеноидов после однократного введения ДОК численность КМЦ в сердце снижалась в меньшей степени, чем только после введения одного цитостатика.

При изолированном введении интактным животным БК и ее β-аланиламид оказывают одновременно умеренное цитотоксическое и стимулирующее действие на КМЦ. Кардиотоксические эффекты тритерпеноидов проявляются в мелкоочаговой гибели КМЦ и развитии замещающего мелкоочагового кардиосклероза. В то же время оба агента не влияют существенно на изменения массы сердца и общей численности КМЦ при их применении в течение 13 сут, а в ранние сроки – стимулируют кариокинез в одноядерных КМЦ, что приводит к увеличению доли двуядерных клеток.

Полученные данные позволяют полагать, что БК и ее β-аланиламид могут быть использованы в комплексных схемах химиотерапии для стимуляции регенераторных реакций КМЦ и уменьшения осложнений противоопухолевой терапии.

Список литературы

1. Численность кардиомиоцитов в миокарде крыс при воздействии на организм агентов с противоопухолевой активностью – циклофосфана и тритерпеноидов / Е.Л. Лушникова, Т.Г. Толстикова, Л.М. Непомнящих, М.Г. Клиникова, О.П. Молодых, Е.А. Свиридов, Сорокина И.В., Жукова Н.А. // Бюл. exper. биол. – 2007. – Т. 144, № 9. – С. 331–337.
2. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д. Морфологические и молекулярно-генетические основы дилатационной кардиомиопатии. – М.: Изд-во РАМН, 2004. – 192 с.
3. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Толстикова Т.Г. Патоморфология мышечных клеток сердца при действии циклофосфамида и тритерпеноидов. – М.: Изд-во РАМН, 2009. – 272 с.
4. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Семенов Д.Е. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: Морфологические основы и молекулярные механизмы. – М.: Изд-во РАМН, 2003. – 255 с.
5. Регенерация миокарда: Пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, П.М. Ларионов, М.Г. Шурыгин // Вестник РАМН. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
6. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы. II. Полусинтетические производные лупана / Т.Г. Толстикова, И.В. Сорокина, Г.А. Толстиков и др. // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32, № 3. – С. 291–307.
7. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S. et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans // Science. – 2009. – Vol. 324, № 5923. – P. 98–102.
8. Chen X., Wilson R.M., Kubo H. et al. Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties // Circ. Res. – 2007. – Vol. 100, № 4. – P. 536–544.
9. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Guchelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // Cancer Treat. Rev. – 2004. – Vol. 30, № 2. – P. 181–191.
10. Speyer J., Wasserheit C. Strategies for reduction of anthracycline cardiac toxicity // Semin. Oncol. – 1998. – Vol. 25, № 5. – P. 525–537.

Рецензенты:

Ляхович В.В., д.б.н., профессор, академик РАМН, зав. отделом молекулярной биологии и директор НИИ молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии и зам. директора по научной работе НИИ биохимии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

УДК 616.2 – 053.4:313.13

ДИАГНОСТИКА НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Макаренко Т.А., Осин А.Я.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток e-mail: tm717@ya.ru

В результате проведенных исследований нервно-психических нарушений (НПН) у детей дошкольных образовательных учреждений была выявлена зависимость этих нарушений от уровня заболеваемости болезнями органов дыхания (БОД). Высокие степени НПН коррелируют с высоким уровнем заболеваемости. Частота встречаемости высоких степеней увеличивалась по мере увеличения заболеваемости БОД от низкой к высокой. Полученные данные доказывают наличие психосоматических взаимосвязей между высокой степенью НПН и высоким уровнем заболеваемости БОД у детей ДОУ.

Ключевые слова: нервно-психические нарушения, заболеваемость, органы дыхания, дети

DIAGNOSTICS OF NEURO-PSYCHIC DISORDERS DEPENDING ON MORBIDITY LEVEL IN CHILDREN OF PRE-SCHOOL EDUCATION INSTITUTION

Makharenko T.A., Osin A.Ya.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: tm717@ya.ru

As a result of carried out investigation of neuro-psyhic disorders in children of pre-school education institution there was found out dependence of these disorders degrees on respiratory organ morbidity level. Elevated degrees neuro-psyhic disorders correlate with high morbidity level of children. Rate of found elevated degrees of neuro-psyhic disorders was increasing as respiratory organ morbidity risen from low to high level. The obtained data prove psychosomatic interrelations of elevated degree of neuro-psyhic disorders with high respiratory organ morbidity in children of pre-school education institution

Keywords: neuro-psyhic disorders, morbidity, respiratory organs, children

Частые повторные респираторные заболевания (ОРЗ) обуславливают высокий уровень заболеваемости детей в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ), что представляет серьезную не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. Возникновению частых ОРЗ способствуют многочисленные факторы риска экзо- и эндогенного характера. К ним относятся большое число контактов с источниками инфекции в семье и транспорте, низкий уровень санитарной культуры и несоблюдение правил здорового образа жизни, дефекты ухода за детьми, пренебрежение закаливанием и занятиями физической культурой, нерациональные режим дня и питания, низкий уровень материального благополучия и неблагоприятные социально-бытовые условия, экологические нарушения, фактор «пассивного курения», полипрагмазия и другие. Повышению восприимчивости детского организма к частым болезням органов дыхания (БОД) способствуют неблагоприятные факторы анте-, интра- и постнатального развития ребенка, перинатальная гипоксия, нарушения функционирования иммунной системы и других защитных механизмов, изменения функционального состояния вегетативной нервной

системы и повышенная метеолабильность, нарушения процессов адаптации организма к факторам внешней среды, аллергия и наследственная предрасположенность к неадекватной реактивности, очаги хронической инфекции рото- и носоглотки, снижение местного иммунитета и факторов защиты [1, 3, 4, 8, 10].

Однако не изучено влияние нервно-психического состояния на развитие частых БОД и не установлена связь его с высоким уровнем заболеваемости. Несмотря на использование многочисленных комплексов оздоровления детей на всех этапах (в семье, организованном коллективе, поликлинике, центрах реабилитации, санаториях) медицинской помощи, не достигается должного эффекта по снижению высокого уровня заболеваемости. Это связано, вероятно, с тем, что не используются способы коррекции психосоматических нарушений [2, 5, 7].

Цель настоящего исследования состояла в изучении нервно-психического состояния (НПС) и выявлении нервно-психических нарушений (НПН), а также в установлении корреляционной связи уровней заболеваемости и степеней НПН у детей, посещающих ДОУ.

Материалы и методы исследования

В объем исследований включались 196 детей в возрасте 5–7 лет, посещающих детские образовательные учреждения (ДОУ). Из них число мальчиков составило 95 (48,5 ± 3,6%), девочек – 101 (51,5 ± 3,6%). В зависимости от уровня заболеваемости болезнями органов дыхания (БОД) дети были разделены на 3 группы: 47 (24,0 ± 3,0%) детей было с низким уровнем заболеваемости БОД (1-я группа), 96 (49,0 ± 3,6%) обследованных – со средним уровнем (2-я группа) и 53 (27,0 ± 3,2%) ребенка – с высоким уровнем заболеваемости БОД (3-я группа). При этом низкий уровень заболеваемости БОД характеризовался 382,9 ± 79,6‰, средний 3010,4 ± 35‰, а высокий 5717,0 ± 94,8‰ уровню при суммарных значениях, равных 3112,2 ± 104,0‰.

В основу градации уровней заболеваемости был положен метод сигмальных отклонений. При этом выделены низкий уровень в пределах менее $X - 1S$ с колебаниями случаев заболеваемости от 0 до 1,5, средний уровень в пределах $X \pm 1S$ и диапазона случаев заболеваний от 1,5 до 4,8 и высокий уровень заболеваемости в пределах более $X + 1S$ и с колебаниями случаев заболеваний в год от 4,8 и выше. При этом абсолютные их значения были в диапазоне от 0 до 9 случаев болезней в год.

Комплексная диагностика НПН осуществлялась на основе тестирования детей ДОУ по четырем методикам, включающим определение тревожности каждого ребенка (методика «Выбери нужное лицо»), состояния его самооценки (методика «Какой Я?»), социальной адаптации в группе сверстников (методика «Выбор в действии») и эмоционального конфликта в семье (методика «Рисунок семьи») [6, 9]. Для повышения точности и объективизации оценки результатов исследования использовался способ интегративной психодиагностики НПН в баллах по четырем тестам одновременно. Интерпретация результатов тестов модифицировалась в соответствии с поставленной задачей интегративного подхода и выражалась в баллах по каждому тесту. Затем подсчитыва-

лось общее количество баллов по четырем тестам и результат оценивался следующим образом: 0–11 баллов – низкий уровень нервно-психических нарушений, 12–26 баллов – средний уровень нервно-психических нарушений, 27–43 балла – высокий уровень нервно-психических нарушений. В результате интегративной психодиагностики все дети были разделены на три группы: с низкой степенью НПН, со средней степенью НПН, с высокой степенью НПН. Исследования выполнялись в муниципальных ДОУ г. Владивостока № 5 и №157 в течение 2006–2009 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

Нервно-психическое состояние детей ДОУ было изучено по степеням его нарушений. При исследовании тревожности установлено, что наибольшей (около 1/2) была частота встречаемости средней степени, составив 41,9 ± 3,5%, реже (у 1/4 и 1/3) определялась соответственно низкая степень в 25,5 ± 3,1% случаев и высокая степень в 32,6 ± 3,3% случаев. Анализ состояния самооценки показал наиболее высокие значения (у 2/3) частоты средней степени, равные 65,3 ± 3,4% обследованных, и меньшие величины (у 1/6) низкой и высокой степени в 17,9 ± 2,7% и в 16,8 ± 2,7% случаев соответственно. Оценка социальной адаптации позволила выявить преимущественно (у 2/5) среднюю степень у 43,4 ± 3,5% детей и в меньшей степени низкую и высокую соответственно у 27,0 ± 3,2% и у 29,6 ± 3,3% обследованных. В результате исследования эмоционального конфликта в семье в большинстве случаев (у 1/2) получена средняя степень, достигшая 50,5 ± 3,6%, и реже (у 1/4) – низкая и высокая степень соответственно в 23,5 ± 3,0% и в 26,0 ± 3,1% случаев (табл. 1).

Таблица 1
Частота встречаемости степеней нервно-психических нарушений (НПН) у детей ДОУ (Абс.ч., $P \pm m$ %)

Критерии оценки НПН	Степени нервно-психических нарушений								
	низкая		средняя		высокая		достоверность различий		
	Абс.ч.	$P \pm m$, %	Абс.ч.	$P \pm m$, %	Абс.ч.	$P \pm m$, %	P	P	P
I. Тревожность	50	25,5 ± 3,1	82	41,9 ± 3,5	64	32,6 ± 3,3	< 0,001	> 0,5	< 0,02
II. Самооценка	35	17,9 ± 2,7	128	65,3 ± 3,4	33	16,8 ± 2,7	< 0,001	> 0,5	< 0,001
III. Социальная адаптация	53	27,0 ± 3,2	85	43,4 ± 3,5	58	29,6 ± 3,3	< 0,001	> 0,5	< 0,01
IV. Эмоциональный конфликт в семье	46	23,5 ± 3,0	99	50,5 ± 3,6	51	26,0 ± 3,1	< 0,001	> 0,5	< 0,001

Примечания: $P-P$ – достоверность различий между частотой встречаемости низкой и средней степени НПН;

$P-P$ – достоверность различий между частотой встречаемости низкой и высокой степени НПН;

$P-P$ – достоверность различий между частотой встречаемости средней и высокой степени НПН.

Отсюда следует, что при исследовании детей по четырем параметрам наибольший удельный вес составила средняя степень НПН с колебаниями от $41,9 \pm 3,5\%$ до $65,3 \pm 3,4\%$ и достоверно отличалась от частоты встречаемости низкой степени с величинами в пределах от $17,9 \pm 2,7\%$ до $27,0 \pm 3,2\%$ ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-2} < 0,001$) и высокой степени со сред-

ними значениями, равными $16,8 \pm 2,7 - 31,6 \pm 3,3\%$ ($p_{2-3} < 0,02$, $p_{2-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,001$).

Изучена частота встречаемости степеней НПН в зависимости от уровня заболеваемости БОД. Установлено, что частота встречаемости степеней НПН закономерно изменялась в зависимости от уровня заболеваемости БОД (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости нервно-психических нарушений (НПН) в зависимости от уровня заболеваемости болезнями органов дыхания у детей (Абс. ч., $P \pm m$, %)

Критерии оценки НПН	Уровни заболеваемости								
	низкий ($n = 47$)		средний ($n = 96$)		высокий ($n = 53$)		достоверность различий		
	Абс. ч.	$P \pm m$	Абс. ч.	$P \pm m$	Абс. ч.	$P \pm m$	p	p	p
Степень тревожности: – низкая	30	$63,8 \pm 7,0$	16	$16,7 \pm 3,8$	4	$7,6 \pm 3,6$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$
– средняя	14	$29,8 \pm 6,7$	55	$57,3 \pm 5,0$	13	$24,5 \pm 5,9$	$< 0,01$	$> 0,05$	$< 0,001$
– высокая	3	$6,4 \pm 3,6$	25	$26,0 \pm 4,5$	36	$67,9 \pm 6,4$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Степень нарушения самооценки: – низкая	20	$42,6 \pm 7,2$	12	$12,5 \pm 3,4$	3	$5,7 \pm 3,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,1$
– средняя	22	$46,8 \pm 7,3$	70	$72,9 \pm 4,5$	36	$67,9 \pm 6,4$	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,5$
– высокая	5	$10,6 \pm 4,5$	14	$14,6 \pm 3,6$	14	$26,4 \pm 6,4$	$> 0,2$	$< 0,05$	$> 0,05$
– средняя	20	$42,6 \pm 7,2$	48	$50,0 \pm 5,1$	17	$32,1 \pm 6,4$	$> 0,2$	$> 0,2$	$< 0,05$
– высокая	5	$10,6 \pm 4,5$	26	$27,1 \pm 4,5$	27	$50,9 \pm 6,9$	$< 0,01$	$< 0,001$	$< 0,01$
Степень эмоционального конфликта в семье: – низкая	19	$40,4 \pm 7,2$	20	$20,8 \pm 4,1$	7	$13,2 \pm 4,6$	$< 0,02$	$< 0,01$	$> 0,2$
– средняя	26	$55,3 \pm 7,3$	53	$55,2 \pm 5,1$	20	$37,7 \pm 6,7$	$> 0,5$	$> 0,05$	$> 0,05$
– высокая	2	$4,3 \pm 3,0$	23	$24,0 \pm 4,4$	26	$49,1 \pm 6,9$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$

Примечание: $p-p$ – степень достоверности различий у детей с низким и средним уровнем заболеваемости;

$p-p$ – степень достоверности различий у детей с низким и высоким уровнем заболеваемости;

$p-p$ – степень достоверности различий у детей со средним и высоким уровнем заболеваемости.

У детей с низким уровнем заболеваемости (1-й группы) степень тревожности в подавляющем большинстве (почти у 2/3) случаев была низкой, составив $63,8 \pm 7,0\%$, реже (около 1/3) – средней, равной $29,8 \pm 6,7\%$, и лишь в отдельных случаях – высокой, достигнув $6,4 \pm 3,6\%$. У обследованных со средним уровнем заболеваемости (2-й группы) большая часть (более 1/2) приходилась на среднюю степень тревожности, составив $57,3 \pm 5,0\%$, значительно реже (у 1/4 и 1/6) встречалась соответственно высокая, равная $26,0 \pm 5,4\%$, и низкая, достигшая $16,7 \pm 3,8\%$. Дети с высоким уровнем заболеваемости (3-й группы) чаще всего (у 2/3) имели высокую степень тревожности, определяемую у $67,9 \pm 6,4\%$ и значительно реже (у 1/4) среднюю, выявляемую в $24,5 \pm 5,9\%$ случаев, и низкую степень лишь в $7,6 \pm 3,6\%$ случаев.

Полученные данные свидетельствуют о том, что частота высокой степени тревожности с увеличением уровня заболеваемости БОД от низкого к высокому достоверно повышалась с $6,4 \pm 3,6\%$ до $67,9 \pm 6,4\%$ или в 10,6 раза ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$), а частота низкой степени тревожности с ростом заболеваемости БОД от низкого к высокому уровню достоверно снижалась с $63,8 \pm 7,0$ до $7,6 \pm 3,6\%$ ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$) или в 8,4 раза. При этом средняя степень тревожности в большей степени (более 1/2) соответствовала среднему уровню заболеваемости БОД, составив $53,3 \pm 5,0\%$ от числа обследованных, и в меньшей мере – низкому (почти у 1/3) и высокому (у 1/4) уровню заболеваемости БОД, определяемому соответственно у $29,8 \pm 6,7\%$ и у $24,5 \pm 5,9\%$ детей.

У детей с низким уровнем заболеваемости (1-й группы) степень нарушения самооценки чаще (около 1/2 случаев) была средней, достигая $46,8 \pm 7,3\%$ или низкой (более чем у 2/5), составив $42,6 \pm 7,2\%$, и в единичных случаях – высокой (у 1/10), соответствуя $10,6 \pm 4,5\%$. Дети со средним уровнем заболеваемости (2-й группы) в большинстве имели среднюю степень нарушений самооценки (более 2/3), что составило $72,9 \pm 4,5\%$, значительно реже (у 1/7 и 1/8) встречалась соответственно высокая, равная $14,6 \pm 3,6\%$, и низкая, достигшая $12,5 \pm 3,4\%$. Обследованные с высоким уровнем заболеваемости (3-й группы) чаще всего (у 2/3) имели среднюю степень тревожности, определяемую у $67,9 \pm 6,4\%$, реже (у 1/4) высокую, выявляемую в $24,5 \pm 6,1\%$ случаев, и низкую степень, определяющуюся лишь в $5,7 \pm 3,2\%$ случаев.

Результаты исследования показывают, что частота высокой степени нарушений самооценки с увеличением уровня заболеваемости БОД от низкого к высокому достоверно повышалась с $10,6 \pm 4,5\%$ до $26,4 \pm 6,1\%$ или в 2,5 раза ($p_{1-3} < 0,05$), а частота низкой степени нарушений самооценки с ростом заболеваемости БОД от низкого к высокому уровню достоверно снижалась с $42,6 \pm 7,0$ до $5,7 \pm 3,3\%$ ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$) или в 7,5 раза. При этом средняя степень нарушений самооценки в большей степени (более 2/3) соответствовала среднему уровню заболеваемости БОД, составив $72,9 \pm 4,5\%$ от числа обследованных, и в меньшей мере – высокому (почти у 1/7) и низкому (у 1/8) уровню заболеваемости БОД, определяемому соответственно у $14,6 \pm 3,6\%$ и у $12,5 \pm 3,4\%$ детей.

У детей с низким уровнем заболеваемости (1-й группы) степень нарушения социальной адаптации чаще (около 1/2) случаев была низкой, достигая $46,8 \pm 7,3\%$, или средней (более чем у 2/5), составив $42,6 \pm 7,2\%$, и в единичных случаях – высокой (у 1/10), соответствуя $10,6 \pm 4,5\%$. Дети со средним уровнем заболеваемости (2-й группы) в большинстве имели среднюю степень нарушений самооценки (у 1/2), что составило $50,0 \pm 5,1\%$, значительно реже (у 1/4 и 1/5) встречалась соответственно высокая, равная $27,1 \pm 4,5\%$, и низкая, достигшая $22,9 \pm 4,3\%$. Обследованные с высоким уровнем заболеваемости (3-й группы) чаще всего (у 1/2) имели высокую степень нарушений социальной адаптации, определяемую у $50,9 \pm 6,9\%$, реже (у 1/3) среднюю, выявляемую в $32,1 \pm 6,4\%$ случаев, и низкую степень, определяющуюся в $17,0 \pm 5,2\%$ случаев.

Установлено, что частота высокой степени нарушений социальной адаптации с

увеличением уровня заболеваемости БОД от низкого к высокому достоверно повышалась с $10,6 \pm 4,5\%$ до $50,9 \pm 6,9\%$ или в 4,8 раза ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,01$), а частота низкой степени нарушений самооценки с ростом заболеваемости БОД от низкого к высокому уровню достоверно снижалась с $46,8 \pm 7,3$ до $17,0 \pm 5,2\%$ ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,001$) или в 2,8 раза. При этом средняя степень тревожности в большей степени (более 1/2) соответствовала среднему уровню заболеваемости БОД, составив $50,0 \pm 5,1\%$ от числа обследованных, и в меньшей мере – высокому (более чем у 1/4) и низкому (у 1/5) уровню заболеваемости БОД, определяемому соответственно у $27,1 \pm 4,5\%$ и у $22,9 \pm 4,3\%$ детей.

У детей с низким уровнем заболеваемости (1-й группы) чаще всего определялась средняя степень эмоционального конфликта в семье (более чем у 1/2), что составило $55,3 \pm 7,3\%$, несколько реже (у 2/5) – низкая, равная $40,4 \pm 7,2\%$ и лишь в единичных случаях – высокая, соответствующая $4,3 \pm 3,0\%$. У обследованных со средним уровнем заболеваемости (2-й группы) большая часть (более 1/2) приходилась на среднюю степень эмоционального конфликта, составив $55,2 \pm 5,1\%$, значительно реже (у 1/4 и 1/5) встречалась соответственно высокая, равная $24,0 \pm 4,4\%$ и низкая, достигшая $20,8 \pm 4,1\%$. Дети с высоким уровнем заболеваемости (3-й группы) чаще всего (у 1/2) имели высокую степень эмоционального конфликта, определяемую в $49,1 \pm 6,9\%$, реже (у 1/3) – среднюю, выявляемую в $37,7 \pm 6,7\%$ случаев, и низкую степень, определяемую лишь в $13,2 \pm 4,6\%$ случаев.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что частота высокой степени эмоционального конфликта с увеличением уровня заболеваемости БОД от низкого к высокому достоверно повышалась с $4,3 \pm 3,0\%$ до $49,1 \pm 6,9\%$ или в 11,4 раза ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,01$), а частота низкой степени эмоционального конфликта с ростом заболеваемости БОД от низкого к высокому уровню достоверно снижалась с $40,4 \pm 7,2$ до $13,2 \pm 4,6\%$ ($p_{1-2} < 0,02$, $p_{1-3} < 0,01$) или в 3,1 раза. При этом средняя степень эмоционального конфликта в большей степени (более 1/2) соответствовала среднему уровню заболеваемости БОД, составив $55,2 \pm 5,1\%$ от числа обследованных, и в меньшей мере – высокому (почти у 1/4) и низкому (у 1/5) уровню заболеваемости БОД, определяемому соответственно у $24,0 \pm 4,4\%$ и у $20,8 \pm 4,1\%$ детей.

Проведена интегративная диагностика НПН у детей с различным уровнем заболе-

ваемости. Установлено, что интегративные степени НПН коррелировали с уровнем заболеваемости БОД. Высокая интегративная степень НПН с ростом уровня заболеваемости от низкого к высокому увеличивалась с $6,4 \pm 3,6\%$ до $62,2 \pm 6,7\%$ случаев или в 9,7 раза ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$), а низкая интегративная степень НПН имела противоположную направленность со снижением числа случаев от $46,8 \pm 7,3\%$ до $5,7 \pm 3,2\%$ ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,05$) или в 8,2 раза. Средняя интегративная степень в большей мере (у 2/3) соответствовала среднему уровню заболеваемости, равному $67,7 \pm 4,8\%$ случаев, и несколько в меньшей мере (почти у 1/2 и 1/3) – низкому и высокому уровням заболеваемости, достигшим соответственно $46,8 \pm 7,3\%$ и $32,1 \pm 6,4\%$.

Установлено, что высокий уровень заболеваемости БОД в наибольшей степени прямо коррелирует с высокой степенью НПН ($r = +0,92$), несколько меньше – со средней степенью НПН ($r = +0,58$) и обратно коррелирует с низкой степенью НПН ($r = -0,18$) у детей. Средний уровень заболеваемости БОД наиболее тесно взаимосвязан со средней степенью НПН ($r = +0,88$), меньше – с низкой ($r = +0,60$) и менее всего – с высокой ($r = +0,20$) степенями НПН. Низкий уровень заболеваемости прямо коррелирует с низкой степенью НПН ($r = +0,90$), в меньшей мере – со средней степенью НПН ($r = +0,65$), и обратно коррелирует с высокой степенью НПН ($r = -0,22$) у детей. Данные результаты свидетельствуют о выраженной психосоматической взаимосвязи степеней НПН и уровней заболеваемости БОД у детей ДОУ.

Заключение. Проведенные исследования нервно-психических нарушений у детей ДОУ позволили выявить ряд их особенностей и установить взаимозависимость степеней НПН и уровней заболеваемости БОД. При исследовании тревожности установлено, что большинство детей (3/4) имеют высокую и среднюю ее степень. Нарушения самооценки высокой и средней степени обнаружены у подавляющего количества детей (у 4/5). Преимущественно встречается высокая и средняя степень нарушений социальной адаптации (у почти 3/4 детей), а также высокая и средняя степень эмоционального конфликта в семье (у 3/4 детей). Доказана зависимость величины степеней НПН от уровня заболеваемости БОД. Установлена корреляция высоких степеней тревожности, нарушений самооценки, нарушений социальной адаптации и эмоционального конфликта в семье с высоким уровнем заболеваемости БОД. Частота встречаемости высоких степеней тревожности, нарушений самооценки, нарушений

социальной адаптации и эмоционального конфликта в семье увеличивалась с ростом уровня заболеваемости БОД от низкого к высокому. При этом частота встречаемости низких степеней тревожности, нарушений самооценки, нарушений социальной адаптации и эмоционального конфликта в семье уменьшалась по мере увеличения уровня заболеваемости БОД от низкого к высокому. Интегративная психодиагностика позволила выявить, что интегративные степени НПН коррелируют с уровнем заболеваемости БОД. Высокая интегративная степень НПН с ростом уровня заболеваемости БОД увеличивается, а низкая интегративная степень НПН имеет противоположную направленность и с ростом заболеваемости БОД уменьшается. Это доказывает наличие психосоматической взаимосвязи между высоким уровнем заболеваемости БОД и высокой степенью НПН у детей ДОУ. При этом НПН представляют собой нервно-психическую составляющую, а уровень заболеваемости – соматический компонент психосоматических взаимосвязей.

Список литературы

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. – Нижний Новгород, 2003. – 174 с.
2. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. – М.: Издательство института психотерапии, Издательство НГМА, 2000. – 320 с.
3. Балева Л.С., Коровина Н.А., Таточенко В.К. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей: пособие для врачей. – М.: Агентство Медицинского маркетинга, 2006. – 56 с.
4. Гафаров В.В. и др. Психология здоровья населения в России / В.В. Гафаров, В.А.Пак, И.В. Гагулин, А.В. Гафарова. – Новосибирск: СО РАМН, 2002. – 360 с.
5. Захаров А.И. Неврозы у детей и психотерапия. – СПб.: Изд-во «Союз», «Лениздат». 2000. – 336 с.
6. Игумнов С.А. Психотерапия и психокоррекция детей и подростков. – М.: Изд-во института психотерапии, 2000. – 112 с.
7. Исаев Д. Н. Психосоматические расстройства у детей: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 512 с.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. – пособие для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2005. – 42 с.
9. Немов Р. С. Психодиагностика. Введение в научное психологическое исследование с элементами математической статистики. – М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2001. – 640 с.
10. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: научно-практическая программа. – М.: Союз педиатров России, 2004. – 66 с.

Рецензенты:

Крукович Е.В., д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней и основами формирования здоровья детей ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», г. Владивосток;

Мирошниченко В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», г. Владивосток.

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАПОРОМ И ЭНКОПРЕЗОМ

Малых А.Л., Малых Д.А.

ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: lpu019@mail.ru

Приведены результаты комплексного обследования 145 детей и подростков с различной степенью тяжести хронического запора (ХЗ). У 63% обследованных выявлены изменения сердечно-сосудистой системы по данным электрокардиографии (ЭКГ) и ряд морфофункциональных особенностей состояния сердца. Установлена зависимость нарушения образований импульса, сердечного кровотока в аортальном и трикуспидальном клапанах в зависимости от степени тяжести заболевания. У детей с ХЗ выявлены полная и неполная блокада правой ножки пучка Гисса, синдром ранней реполяризации желудочков, что указывает на прогрессивное течение заболевания и требует дополнительного обследования и наблюдения у детского кардиолога.

Ключевые слова: хронический запор, энкопрез, нарушение ритма, морфофункциональные нарушения сердца

VIOLATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CHRONIC CONSTIPATION AND ENCOPRESIS

Malykh A.L., Malykh D.A.

SEI HPE «Ulyanovsk State University», Ulyanovsk, e-mail: lpu019@mail.ru

The article presents the results of a comprehensive survey of 145 children and adolescents with varying degrees of severity of chronic constipation. In 63% of the patients revealed various changes in the cardiovascular system according to the electrocardiogram (ECG) and a number of morphological and functional characteristics of heart. The dependence of the violation pulse formation, cardiac blood flow with aortic tricuspid valve depending on the severity of the disease. In children with chronic constipation revealed complete and incomplete right bundle block Hiss, a syndrome of early ventricular repolarization, which indicates the progressive course of disease and requires further examination and observation in pediatric cardiologist.

Keywords: chronic constipation, encopresis, rhythm disturbance, morphofunctional disorders of the heart

Хронические расстройства эвакуаторно-резервуарной функции толстой кишки (ТК) остаются чрезвычайно актуальной проблемой для здравоохранения во всем мире. Это обусловлено как высокой частотой распространности патологии (30% населения Англии и 45–50% населения Франции – страдают хроническим запором), так и длительным течением заболевания, вследствие чего – развитием патологических изменений в большинстве висцеральных органов и систем детского организма [1, 2].

На фоне сформировавшегося ХЗ у 25–30% детей появляется систематическое недержание кала (энкопрез) или точечное недержание каловых масс (точечный энкопрез), что является индикативным показателем стойкой утраты сознательного контроля за функцией тазовых органов, что непосредственно приводит ребенка к инвалидности.

Формирование ряда морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой системе, по мнению ряда исследователей, также связано с изменением характера всасывания и усвоения ряда микроэлементов, коферментов и, прежде всего, железа. Это не может не оказывать прямого и косвенно-

го влияния на состояние сократительной и проводящей системы сердца [2, 3, 4]. В основе изменений миокарда у пациентов с ХЗ лежит процесс хронической гипоксии, развивающейся в большинстве висцеральных органов и связанный с метаболическими нарушениями энергетического обмена организма, уменьшения количества митохондрий в кластерах, их деформации и потерей эффективного выполнения собственных функций. В результате чего формируется патология сердечно-сосудистой системы на фоне хронических расстройств резервуарно-эвакуаторной функции ТК [4, 5].

В связи с этим проблема изучения изменений сердечно-сосудистой системы и их профилактика у детей с патологией ТК в разных возрастных периодах является актуальной и практически значимой, т.к. на этом фоне, чаще всего, развиваются различные вегетативные нарушения, проявляющиеся аффективными расстройствами поведения, личностными изменениями в виде сенситивных и истероидных черт характера, что происходит на фоне повышений личностной и реактивной тревожности, конформизма, низкого уровня притязаний, что превраща-

ется в невысокую социальную смелость, неадекватность собственной оценки и поведения ребенка [6, 7].

Данные психовегетативные процессы способствуют вторичным изменениям в системе кровообращения, состояния сердечной и ренальной гемодинамики [3, 6].

Цель исследования – изучение изменения сердечного ритма (по данным ЭКГ) и морфофункциональных показателей по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) у детей и подростков с ХЗ различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 145 детей в возрасте от 5 до 17 лет с ХЗ различной степени тяжести, госпитализированных в Ульяновскую областную детскую клиническую больницу в период с 2006 по 2010 г. В соответствии с разработанными нами критериями (длительности задержки стула в днях), а также по рекомендациям Гачечиланде Т.Б. (1986) все пациенты были разделены по степени тяжести ХЗ, а также по возрасту и полу (табл. 1). Средний возраст обследованных составил $8,1 \pm 1,4$ года. Группу контроля составили 30 детей, не имевших установленных хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1

Распределение детей по степени тяжести ХЗ, возрасту и полу

Показатели	Степень тяжести заболевания			Контрольная группа
	легкая	средняя	тяжелая	
Средний возраст, лет.	6,4*	7,1	10,6	11,9
Женский пол; абс. (%)	18 (51,4)	19 (26)	12 (32,4)	18 (60)
Мужской пол; абс. (%)	17 (48,6)	54 (74)	25 (67,6)	12 (40)
Всего, абс. (%)	35 (24,1)	73 (50,3)	37 (25,6)	30

Примечания: * – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Всем пациентам было проведено общеклиническое и специальное обследование, последнее включало в себя регистрацию ЭКГ по стандартной методике с использованием многоканального электрокардиографа «Shiller». Эхо-КГ проводили на диагностическом аппарате «Sonos-100» с использованием секторного датчика частотой 5 мГц.

При проведении Эхо-КГ оценивали ряд морфофункциональных параметров сердца: систолический диаметр левого желудочка (ЛЖ) (см), диастолический размер ЛЖ (см), диастолический размер левого предсердия (ЛП, см), диаметр правого желудочка (ПЖ, см), сократительную способность миокарда ЛЖ, фракцию выброса, скорость (м/с) и градиент давления (мм рт. ст.) в аорте и легочной артерии и их диаметр (см).

Статическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0; были применены методы непараметрической статистики и факторного анализа, адекватные поставленным задачам.

Результаты исследования и их обсуждение

Нарушения сердечного ритма были зарегистрированы у 91 (63%) обследованных детей с ХЗ, в том числе в 1,6 раза чаще, чем у детей контрольной группы. При этом выраженность нарушений ритма нарастала с увеличением степени тяжести ХЗ (табл. 2).

При этом у 37% обследованных отмечалось сочетание ХЗ и энкопреза, у 9% – с точечным энкопрезом, а у 27% детей – с дневным или ночным недержанием мочи, что подтверждало сложный генез формиро-

вания сочетанных нарушений функций висцеральных органов и ТК [6].

Наибольшая частота нарушения сердечного ритма отмечалась у обследованных с тяжелой формой заболевания – у 23 (62%), а наименьшая – у пациентов с легкой степенью тяжести ХЗ – у 11 (31,1%). При этом достоверных различий в распространенности патологии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой заболевания установлено не было.

Нарушения образования импульса регистрировались у 54 (37%). Они были более выражены в группе пациентов со средней степенью тяжести и преимущественно проявлялись неполной блокадой правой ножки пучка Гисса и клинически характеризовались крайней резистентностью к проводимой комплексной терапии. Поэтому данные нарушения проводящей системы сердца у детей с ХЗ следует считать крайне прогностически неблагоприятным фактором, приводящим к тяжелой форме заболевания, а впоследствии к стойкой утрате функций тазовых органов и детской инвалидности. Вегетативно-обменные нарушения в миокарде, снижение скорости обменно-восстановительных процессов, изменения скорости реполяризации были установлены у 48 (33,1%) пациентов и достоверно отличались от показателей детей контрольной группы.

Таблица 2

Частота выявления изменений сердечно-сосудистой системы у детей с ХЗ в зависимости от степени тяжести заболевания

Показатели ЭКГ	Степень тяжести ХЗ			Всего (n = 143) абс. (%)	Контрольная группа (n = 30) абс. (%)
	легкая (n = 35)	среднетяжелая (n = 73)	тяжелая (n = 37)		
Нарушения ритма	11	57**	23	91(63)	11 (36,6)
Синусовая тахикардия	4	29	10	43* (29,6)	3 (10)
Синусовая аритмия	3	4	11	18 (12,4)	6 (20)
Миграция водителя ритма	-	1	3	4 (2,7)	-
Нарушение проведения импульсов	6	29	19	54* (37,2)	4 (13)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1	14	13	18* (12,4)	1 (3,3)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	1	-	1	2 (1,8)	-
Синдром ранней реполяризации желудочков	4	17	13	34* (23,4)	3 (9,9)
Вегетативно-обменные нарушения	1	3	1	5 (4)	1 (3,3)
Снижение восстановительных процессов	4	16	18	39* (26,9)	8 (26,6)
Снижение процессов реполяризации	-	3	1	4 (2,7)	5 (16,6)

Примечания: * – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** – различия достоверны $p < 0,05$ между показателями среднетяжелой и тяжелой формой ХЗ.

Таблица 3

Морфофункциональные изменения сердца у детей с ХЗ в зависимости от степени тяжести, абс. (%)

Эхокардиографические признаки	Степень тяжести ХЗ			Всего (n = 58)	Контрольная группа (n = 16)
	легкая (n = 9)	средняя (n = 26)	тяжелая (n = 23)		
Хорда левого желудочка	1 (1,1%)	3 (11,5%)	12 ** (52,1%)	16 (19,2%)	3 (18,7%)
Дополнительные трабекулы	1 (1,1%)	1 (3,4%)	2 (8,6%)	4 (6,8%)	1 (6,2%)
Изменение эхогенности створок клапана	2 (22,2%)	3 (11,5%)	6 ** (26,5%)	11 (18%)	2 (12,4%)
Изменение диастолического давления левого желудочка	1 (11,1%)	3 (11,5%)	14 (60%)	18 (31%)	-
Пролапс митрального клапана	-	3 (11,5%)	8 ** (34,7%)	11 * (18,9%)	1 (6,2%)
Регургитация аортального клапана	1 (11,1%)	6 (23%)	7 ** (30,4%)	14 * (24,1%)	1 (6,2%)
Регургитация трикуспидального клапана	-	2 (23%)	6 (26,5%)	8 * (13,6%)	-

Примечания: * – различия достоверны $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** – различия достоверны $p < 0,05$ между показателями контрольной группы и группой пациентов с тяжелой степенью ХЗ

Морфофункциональные изменения сердца были изучены у 58 пациентов и 16 детей контрольной группы. В структуре этих изменений у детей и подростков с ХЗ

достоверно чаще ($p < 0,05$) были установлены изменения эхогенности створок клапанов, регургитация кровотока в аортальном клапане и пролапс митрального клапана.

Наиболее выраженные морфологические изменения в виде дополнительной хорды левого желудочка выявлялись у пациентов с тяжелой формой ХЗ, что следует рассматривать как проявление синдрома соединительной дисплазии, вызывающей в большинстве клинических случаев утяжеление заболевания и проведения в последующем строго дифференцированной терапии. Эти изменения также проявлялись различной патологией когнитивных функций с вторичным формированием комплекса неполноценности [8].

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХЗ и группой контроля зависимости от синдрома соединительной дисплазии установлено не было, что указывает на принципиальные различия в морфофункциональном состоянии сердечно-сосудистой системы и резервуарно-эвакуаторной функции ТК и прогностичен благоприятно для последующей терапии

Заключение. Проведенное комплексное обследование детей с хроническими расстройствами резервуарно-эвакуаторной функции ТК позволило установить корреляционную зависимость показателей ЭКГ от степени тяжести ХЗ.

Основными особенностями ЭКГ у детей с ХЗ являются нарушения образования импульса, которые в основном проявляются синусовой тахикардией, синусовой аритмией, синдромом ранней реполяризации, снижением скорости восстановительных процессов в миокарде. Это, по нашему мнению, связано с явлениями хронической гипоксии, развивающейся у детей с ХЗ, которая приводит к изменениям энергетического обмена всего организма, в том числе и в сердечно-сосудистой системе [5, 6].

Морфофункциональные изменения сердца проявляются в прогрессирующем увеличении диаметра ЛЖ и изменениях сердечного кровотока в аортальном и трикуспидальном клапане, которые чаще выявлялись у детей с тяжелой и среднетяжелой формой заболевания.

Таким образом, выявленная патология сердечно-сосудистой системы, по данным Эхо-КГ и ЭКГ у детей и подростков с тяжелой и среднетяжелой формой ХЗ и энкопреза, требует дополнительного обследования и наблюдения детским кардиологом. При течении ХЗ более 5 лет в алгоритм обследования пациентов с хроническими расстройствами функций ТК целесообразно включать Эхо-КГ и ЭКГ.

Список литературы

1. Циммерман Я.С. Хронический запор. Диагностика и лечение. – Пермь, 1995. – С. 7–48.
2. Сочетанные дисфункции висцеральных органов у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря / В.И. Морозов, Д.А. Корепанов, Е.А. Морозова и др. // Педиатрия. – 2007. – Т. 86 (6). – С. 35–40.
3. Комарова Е.В. Хронический запор у детей: медицинские и социальные аспекты: автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 40 с.
4. Козлова Л.В., Ташко И.В., Жаркова Л.П. Особенности изменения сердечно-сосудистой системы у детей с железодефицитными анемиями // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т.5, №5. – С. 40–43.
5. Толмачева Е.Л. Нарушения энергетического обмена митохондрий и их коррекция при первичном энурезе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008 – 26 с.
6. Малых А.Л., Пыков М.И. Влияние тканевой миелодисплазии на течение и эффективность лечения сочетанного нарушения функций толстой кишки и мочевого пузыря у детей и подростков // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, №4. – С. 33–38.
7. Почивалов А.В., Бабкина А.В. Психовегетативная дисфункция: особенности variability сердечного ритма и аритмии у подростков с синдромом соединительной дисплазии // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, №3. – С. 28–30.
8. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Дефицит железа и когнитивные расстройства у детей // Лечащий врач. – 2006. – №5. – С. 69–71.

Рецензенты:

Потатуркина-Нестерова Н.И., д.м.н., зав. курсом микробиологии кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии, профессор ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Кан Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой последипломного образования и семейной медицины ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

УДК 616.379-008.64-036.82:612.751.3-007.17

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННОЙ ДИСПЛАСТИЧЕСКОЙ СТИГМАЦИИ

Маслова И.С., Курникова И.А., Кузнецова И.А., Зыкина С.А., Климентьева Г.И.

ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Росздрава,

Ижевск, e-mail: irinams@e-izhevsk.ru

Для определения влияния повышенной диспластической стигмации (ПДС) на течение сахарного диабета (СД) обследовано 70 больных СД типа 1 и 30 больных СД 2 типа. Помимо стандартного диагностического комплекса обследование больных включало определение индекса коморбидности, количественную оценку базовой составляющей реабилитационного потенциала (морфофункциональный индекс). У больных сахарным диабетом в сочетании с ПДС индекс коморбидности был значительно выше, а реабилитационные возможности ниже, чем в группе сравнения.

Ключевые слова: повышенная диспластическая стигмация, сахарный диабет типа 1, сахарный диабет типа 2, коморбидность, морфофункциональный индекс

THE REHABILITATION FORECAST AT PATIENTS WITH A DIABETES MELLITUS AND INCREASED DYSPLASTIC STIGMATION

Maslova I.S., Curnicova I.A., Kuznecon., I.A., Zikina S.A., Klimentjeva G.I.

SEI HPE «Izhevsk state medical academy of Roszdrav», Izhevsk, e-mail: irinams@e-izhevsk.ru

To determine the effect of increased dysplastic stigmation (PDS) for the clinical course of diabetes mellitus (DM) there were examined 70 patients with type 1 diabetes and 30 patients with type 2 diabetes. In addition to standard diagnostic facility, examination of the patients included a definition of the index of comorbidity, quantify the basic component of rehabilitation forecast (morpho-physiological index). In patients with diabetes mellitus in combination with PDS index of comorbidity was significantly higher and rehabilitation opportunities were lower than in the comparison group.

Keywords: increased dysplastic stigmation, type 1 diabetes, type 2 diabetes, morpho-physiological index, index of comorbidity

В существующих современных условиях «старения человечества» происходит накопление все большего количества патологических генов в популяции, что приводит к резкому увеличению таких заболеваний, как дисплазия соединительной ткани, сахарный диабет и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани достигает в популяции, по данным разных авторов, от 17 до 25% [1]. Распространенность сахарного диабета в России, по последним данным, составляет 5,5% населения [2]. Вероятность того, что эти 2 множества (сахарный диабет, повышенная диспластическая стигмация) пересекутся, весьма велика, равно как и то, что заболевания с системным уровнем поражения, в случае их сочетания, несомненно, будут взаимно отягощать течение каждого из них. Известные клинические проявления сахарного диабета и дисплазии соединительной ткани свидетельствуют о существовании сходных дефектов в механизмах системы регуляции: гиперсимпатикотония, коллагенопатия и вторичный иммунодефицит. Состояние регуляторной системы при наличии у одного пациента этих двух заболеваний, их влияние на состояние реби-

литационных возможностей организма – на сегодняшний день вопрос открытый.

Цель исследования: оценка реабилитационных возможностей организма у больных сахарным диабетом, сочетанным с повышенной диспластической стигмацией, изучение реабилитационного прогноза в зависимости от индекса коморбидности и тяжести течения СД.

Материалы и методы исследования

В группу наблюдения были включены 102 пациента: «1» группа – больные СД 1 типа (72 чел.) и «2» группа – больные СД 2 типа (30 чел.). В каждой группе оценивались проявления ПДС: ПДС (+) или ПДС (-).

В группе СД 1 выделили подгруппы: 1а – диабет без осложнений с давностью до 5 лет [13 чел., в том числе 7 чел. ПДС(+) и 6 чел. ПДС(-)]; 1б – диабет с осложнениями средней степени тяжести [35 чел., в том числе 7 чел. ПДС(+) и 28 чел. ПДС(-)]; 1в – диабет с тяжелыми осложнениями [24 чел., в том числе 11 чел. ПДС(+) и 13 чел. ПДС(-)]. Средний возраст составил $33,4 \pm 11,6$ лет.

В группе СД 2 выделили подгруппы: 2а – пациенты с осложнениями диабета средней степени тяжести [15 чел., в том числе 5 чел. ПДС(+) и 10 чел. ПДС(-)]; 2б – пациенты с осложнениями тяжелой степени [15 чел., в том числе 5 чел. ПДС(+) и 10 чел. ПДС(-)]. Средний возраст – $50,9 \pm 2,4$ лет.

Тяжесть течения СД оценивалась в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Москва, 2007). Клиническое обследование больных проводили в соответствии со стандартами медицинской помощи больным с сахарным диабетом (Приказ МЗ и СР РФ № 766 от 20.11.2006). Для оценки влияния сопутствующей патологии на течение и прогноз СД вычислялся индекс коморбидности по Чарлсону (ИК). Проявления ПДС определялись в соответствии с рекомендациями «Наследственные нарушения соединительной ткани» ВНОК (2009). В группу ПДС(+) включались пациенты с 5 и более признаками. Базовая (биологическая) составляющая реабилитационного потенциала (РП) организма оценивались по морфофункциональному индексу – МФИ (патент №2344751). При МФИ = 0, пациент хорошо адаптирован к внешней среде, несмотря на заболевание, имеет удовлетворительную метаболическую компенсацию, стабильное течение патологии, высокий уровень функциональных возможностей. Биологическая составляющая РП высокая. При $0 < МФИ \leq 1$, средний уровень функциональных возможностей организма. Биологическая составляющая РП удовлетворительная. При МФИ > 1, имеет место плохая компенсация заболевания, тяжелое течение СД, низкий уровень

функциональных возможностей организма, биологическая составляющая РП низкая.

В качестве базовых методов статистического исследования использована оценка достоверности различий показателей и средних по критерию Стьюдента (*t*), достоверными считались различия при $p < 0,05$. В случае неправильного распределения – непараметрическим методом по критерию Манна–Уитни с определением медианы (Me), 25 и 75 квартилей (Q25 и Q75). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для сравнения рядов распределения использовался критерий согласия (χ^2). Нулевая гипотеза отвергалась при χ^2 больше табличного для вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Выраженность и распространенность отдельных проявлений ПДС в группе обследуемых нами пациентов были неодинаковы. Наиболее часто отмечены у больных СД1 умение свернуть язык в «трубочку», миопия и оттопыренные уши, у больных СД2 миопия и варикозное расширение вен нижних конечностей. Структура проявлений ПДС у больных представлена на рис. 1, 2.

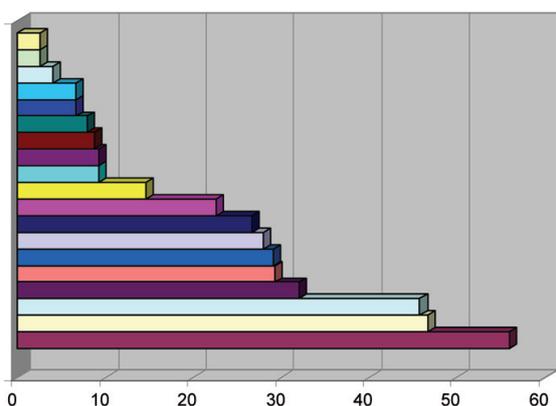


Рис. 1. Распределение «фенов» у больных СД 1 типа:
1 – умение свернуть язык в трубочку; 2 – миопия;
3 – оттопыренные ушные раковины;
4 – гипермобильность суставов; 5 – плоскостопие;
6 – астеническая конституция; 7 – диагональная складка мочки уха; 8 – повышенная эластичность кожи;
9 – варикозно расширенные вены; 10 – висцероптоз;
11 – рост/размах рук > 1,1; 12 – клинодактилия;
13 – пролапс митрального клапана; 14 – кисты почек;
15 – готическое небо; 16 – деформация грудной клетки;
17 – деформация желчных путей; 18 – арахнодактилия;
19 – дополнительные левожелудочковые хорды

По нашим данным, у больных при отсутствии явных осложнений СД и длительностью заболевания менее 5 лет, ПДС не оказывала существенного влияния на риск развития коморбидной патологии. Индекс коморбидности в первой группе составил: ИК «1а»ПДС(-) = 3[3,0; 3,0];

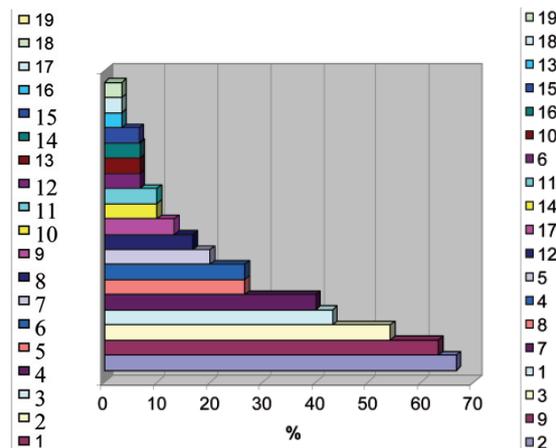


Рис. 2. Распределение «фенов» у больных СД 2 типа:
1 – умение свернуть язык в трубочку;
2 – миопия; 3 – оттопыренные ушные раковины;
4 – гипермобильность суставов; 5 – плоскостопие;
6 – астеническая конституция;
7 – диагональная складка мочки уха;
8 – повышенная эластичность кожи;
9 – варикозно расширенные вены;
10 – висцероптоз; 11 – рост/размах рук > 1,1; 12 – клинодактилия;
13 – пролапс митрального клапана;
14 – кисты почек; 15 – готическое небо; 16 – деформация грудной клетки;
17 – деформация желчных путей;
18 – арахнодактилия;
19 – дополнительные левожелудочковые хорды

ИК «1а»ПДС(+) = 2[2,0; 3,0]; $p > 0,05$. У больных с тяжелой степенью тяжести СД ИК «1в»ПДС(-) = 3[3,0; 5,0]; ИК «1в»ПДС(+) = 3,5[3,0; 4,5]; $p > 0,05$. Возраст пациентов группы «1а» не превышал 28 лет, что объясняет низкие показатели коморбидности в целом и отсутствие отличий по подгруппам ПДС(+) и ПДС(-). У пациентов с тяжелым течением СД тяжесть заболевания нивелирует влияние ПДС на формирование коморбидной патологии.

Значительные различия в группах ПДС(+) и ПДС(-) выявлены у больных СД 1 с осложнениями средней степени тяжести: ИК «1б»ПДС(-) = 2[2,0; 2,5]; ИК «1б»ПДС(+) = 3[2,0; 3,0]; $p < 0,05^*$. И это позволяет считать, что влияние ПДС на развитие коморбидной патологии зависит от длительности СД, начинает активно проявляться у больных с осложненным течением СД и длительностью заболевания более 5 лет.

В группе с СД 2 типа средней степени тяжести ИК «2а»ПДС(-) = 4[3,0; 5,0]; ИК «2а»ПДС(+) = 5[4,0; 5,0]; $p > 0,05$. Достоверное повышение показателя индекса коморбидности отмечено у больных СД 2 типа тяжелой степени и ПДС: ИК «2б»ПДС(-) = 4,5[3,0; 6,0]; ИК «2б»ПДС(+) = 7[6,0; 7,0]; $p < 0,05^*$.

В соответствии с новыми требованиями контроль над эффективностью медицинской реабилитации – экспертно-реабилитационная диагностика – предусматривает оценку, не столько степени нарушения (утраты) функции органа или системы, сколько её сохранности. Сохранность биологических ресурсов и есть потенциал для компенсации последствий болезни. Системный подход к изучению адаптационных механизмов больных сахарным диабетом открывает новые перспективы для определения их реабилитационного потенциала (РП) и реабилитационного прогноза.

У пациентов в группе «1а» с признаками ПДС МФИ был достоверно выше, чем у пациентов без признаков ПДС (МФИ«1а» ПДС(+) = 1,46 ± 0,73; МФИ«1а» ПДС(-) = 0,6 ± 0,2) ($p < 0,05^*$), что свидетельствовало о более низких реабилитационных возможностях этой группы пациентов и было расценено нами, как состояние, связанное с ПДС. В группе «1б» достоверных различий по показателю МФИ между пациентами с ПДС(+) и ПДС(-) не выявлено (МФИ«1б» ПДС(+) = 1,06 ± 1,4; МФИ«1б» ПДС(-) = 1,1 ± 0,79) ($p > 0,05$). В группе «1в» МФИ у всех пациентов независимо от проявлений ПДС были отмечены низкие реабилитационные возможности (МФИ > 1).

Далее мы проанализировали показатель МФИ у пациентов с СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ПДС. Так же, как при СД 1 типа, в группе 2а МФИ оказался достоверно выше (а реабилитационные возможности соответственно ниже) у пациентов с признаками ПДС (МФИ«2а» ПДС(+) = 2,9 ± 2,1; МФИ«2а» ПДС(-) = 1,23 ± 0,8; $p < 0,05^*$). В группе больных с тяжелыми осложнениями СД (2б) достоверных различий между пациентами в группах ПДС (+) и ПДС(-) не отмечено, что говорит об изначально низких реабилитационных возможностях у больных СД 2 типа (МФИ«2б» ПДС(+) = 2,28 ± 0,8; МФИ«2б» ПДС(-) = 2,4 ± 1,3; $p > 0,05$).

Анализируя влияние реабилитационного потенциала на прогноз СД, были изучены показатели инвалидности в группе обследуемых в зависимости от наличия ПДС. В группах «1а» и «1б» у пациентов с ПДС стойкая утрата трудоспособности отмечена значительно чаще (табл. 1). У больных с тяжелым течением сахарного диабета процент стойкой утраты трудоспособности практически одинаков как у группы ПДС(+), так и у группы ПДС(-). В целом, пациенты с ПДС в 1,5 раза чаще теряли трудоспособность, чем пациенты с ПДС(-). Полученные данные подтверждают факт более тяжелого течения СД 1 типа у пациентов с проявлениями ПДС.

Таблица 1

Распределение инвалидности среди пациентов СД 1 типа с повышенной диспластической стигмацией

Фенотип Группа	ПДС(+), %	ПДС(-), %	χ^2	p
1а	33,3%	0	5,5	< 0,05*
1б	71%	32%	7,2	< 0,01*
1в	72%	76%	0,1	> 0,05
Всего	62%	39,5%	6,7	< 0,05*

Примечания. «1а» – пациенты СД типа 1 с давностью до 5 лет без осложнений; «1б» – пациенты СД типа 1 с осложнениями средней степени; «1в» – пациенты СД типа 1 с осложнениями тяжелой степени. ПДС (+) – пациенты с повышенной диспластической стигмацией; ПДС(-) – пациенты без повышенной диспластической стигмации. P – достоверность разницы. χ^2 – критерий согласия.

Так же, как и при СД 1 типа, у пациентов с СД 2 типа в сочетании с ПДС чаще

наблюдалась стойкая утрата трудоспособности (табл. 2). Течение СД 2 типа в сочетании с ПДС более тяжелое, чем у пациентов ПДС(-).

Таблица 2
Распределение показателя инвалидности среди пациентов СД 2 типа с повышенной диспластической стигмацией

Фенотип Группа	ПДС(+), %	ПДС(-), %	χ^2	<i>p</i>
2а	20 %	20 %	0	>0,05
2б	100 %	40 %	2,5	>0,05
Всего	60 %	30 %	5	<0,05*

Примечания. ПДС (+) – пациенты с повышенной диспластической стигмацией; ПДС (-) – пациенты без повышенной диспластической стигмации. *P* – достоверность разницы; χ^2 – критерий согласия.

Заключение. Таким образом, индекс коморбидности у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в сочетании с повышенной диспластической стигмацией выше, чем у пациентов без повышенной диспластической стигмации. Реабилитационные возможности у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа в сочетании с повышенной диспластической стигмацией ниже, чем у пациентов с СД ПДС(-) уже в начале заболевания, и требуют разработки особой тактики наблюдения.

Как свидетельствуют результаты нашего исследования, ПДС ограничивает реабилитационные возможности организма, повышает риск развития коморбидной патологии, а это, в свою очередь, отражается на состоянии трудоспособности пациентов.

Больные СД при наличии 5 и более проявлений дизонтогенетических стигм составляют особую группу риска по формированию коморбидной патологии и ранней утраты способности к трудовой деятельности, поэтому они должны наблюдаться в

отдельной диспансерной группе. Рекомендована количественная оценка реабилитационных возможностей организма больного (определение базовой составляющей реабилитационного потенциала) с вычислением морфофункционального индекса. При МФИ $\geq 1,0$ необходимо обеспечить адекватную компенсацию СД и динамическое наблюдение с контролем МФИ 1 раз в месяц.

При постановке на диспансерный учет больных СД и ПДС также необходимо включить вычисление индекса коморбидности. Для составления прогноза жизни и трудоспособности больных с повышенной диспластической стигмацией и сахарным диабетом необходимо выделить в группу высокого риска больных СД 1 типа с ИК $\geq 3,0$, а больных СД 2 типа – ИК $\geq 5,0$.

Список литературы

1. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. – СПб.: Изд-во «Ольга», 2007. – 80 с.
2. Дедов И.И. Значимость результатов исследования ADVANS для контроля сахарного диабета в России / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2009. – № 2. – С. 4–5.
3. Белялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 69–71.
4. Comorbidity and Mortality in Peritoneal Dialysis: A Comparative Study of Type 1 and 2 Diabetes versus Nondiabetic Patients. Peritoneal dialysis and diabetes / A. Miguel [et al.] // Nephron. – 2002. – Vol. 90 (3). – P. 290–296.
5. Белозеров М.Ю. Пропалс митрального клапана у детей / М.Ю. Белозеров, С.Ф. Гнусаева. – М.: Мартис, 1995. – 120 с.
6. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца: Миокардии, миокардозы, миокардиодистрофии, кардиомиопатии. – М.: Фолиант, 2001. – 128 с.

Рецензенты:

Киселева Т.П., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО Государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург;

Левин Ю.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лимфологии и эндоэкологии ФПК Российского университета дружбы народов, г. Москва.

УДК 616.441-001-06-035.2-089-036.8 (045)

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ ЗАКРЫТЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СЕЛЕЗЕНКИ

Масляков В.В., Шихмагомедов А.З.

*ГОУ ВПО «Саратовский государственный военно-медицинский институт», Саратов,
e-mail: maslyakov@inbox.ru*

Изучены истории болезней 472 пациентов с закрытыми повреждениями селезенки. Установлено, что послеоперационная летальность у пациентов, оперированных по поводу закрытых повреждений селезенки, составляет 21,4%. Основными причинами летальных исходов являются геморрагический и травматический шок – 6%; гнойно-септические осложнения – 4%; черепно-мозговые травмы – 4%. Летальный исход зависит от следующих факторов: количества поврежденных органов, тяжести шока, в меньшей степени от объема внутрибрюшной кровопотери.

Ключевые слова: закрытые повреждения селезенки, летальность

THE FACTORS DEFINING THE LETHALITY AT THE CLOSED DAMAGES OF THE LIEN

Maslyakov V.V., Shihmagomedov A.Z.

The Saratov state military-medical institute, Saratov, e-mail: maslyakov@inbox.ru

Stories of illnesses of 472 patients with the closed damages of a lien are studied. It is established that the postoperative lethality at the patients operated concerning closed damages of a lien, makes 21,4%. Principal causes of lethal outcomes are a hemorrhagic and traumatic shock – 6%; is purulent-septic complications – 4%; craniocerebral traumas – 4%. The lethal outcome depends on following factors: quantity of the damaged organs, gravity of a shock, to a lesser degree from volume of an intraabdominal hemorrhage.

Keywords: the closed damages of a lien, a lethality

Повреждения селезенки при механической травме встречаются в 15–50% от числа всех пострадавших с травмой живота [2, 7, 8, 9, 10]. Они занимают 2–3-е место после повреждений печени и кишечника [1, 3, 11]. При этом летальность достигает 25% [9]. Среди механизмов развития закрытых травм селезенки преобладают прямые удары в область левого подреберья, сдавления нижних отделов грудной клетки, сила инерции при падении с высоты [6]. Доказано, что изолированные повреждения селезенки редко приводят к гибели пациентов, летальность при этом не превышает 1,6–5,4% [4, 7]. Основной причиной, приводящей к смерти пострадавших, являются множественные и сочетанные повреждения, наблюдающиеся в 30–35% случаев [5]. Летальность же при этом достигает 40,9% [6].

Цель исследования – установить основные факторы, влияющие на летальность при закрытых травмах селезенки.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели изучены истории болезней 472 пациентов с закрытыми повреждениями селезенки. В течение первого часа от получения травмы в стационар госпитализировано 47% больных, 40% – в течение 6 часов, 13% пациентов – позже. Из 472 пациентов, госпитализированных с закрытыми травмами, сочетанные и множественные повреждения отмечены у 224 (47,4%) пациентов, изолированные

повреждения – у 248 (52,5%). Шок различной степени тяжести зарегистрирован у 390 больных. Причем 98 (19,5%) человек этой группы получили тяжелую политравму. По объему внутрибрюшной кровопотери больные распределились следующим образом: в 226 наблюдениях (47,8%) она не превышала 500 мл, в 157 (33,2%) объем ее составил 1000–1500 мл, и в 89 (23,7%) случаях превышал 1500 мл.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего количества поступивших больных с закрытыми травмами селезенки умерло 90 больных, послеоперационная летальность составила 21,4%.

Причины летальных исходов у оперированных больных представлены в табл. 1.

Исходя из данных, представленных в табл. 1, видно, что основной причиной смерти оперированных больных является шок, как травматический, так и геморрагический, причем смерть от геморрагического шока превышала смертность от травматического шока. Развитие шока стала причиной гибели 15 (4%) больных, смерть которых зарегистрирована на операционном столе. Развитие шока стало причиной гибели еще 23 (6%) пациентов в первые послеоперационные сутки. Среди других важных причин, приведших к летальным исходам, необходимо отметить гнойно-септические осложнения, которые закончились неблагоприятно в 16 наблюдениях. Из общего

количества умерших некупирующийся перитонит вследствие сопутствующего повреждения кишечника отмечен в 7 наблю-

дениях, а в 9 случаях смерть наступила от присоединившейся пневмонии при сопутствующем повреждении груди.

Таблица 1

Причины летальных исходов у больных с закрытыми повреждениями селезенки

Причины смерти	Количество больных	
	Абсолютное число	%
Геморрагический шок	34	8
Травматический шок	25	6
Гнойно-септические осложнения	16	4
Черепно-мозговые травмы	15	4
Всего	90	100
Из них:		
Смерть во время операции	15	4
Смерть в первые послеоперационные сутки	23	6

В несколько меньших случаях – 15 (4%) – причиной смерти оперированных пациентов стала черепно-мозговая травма.

При проведении анализа послеоперационной летальности от шока отмечается закономерное увеличение числа умерших больных с возрастанием степени шока. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Летальность при закрытых повреждениях селезенки в зависимости от степени шока

Степень шока	Количество больных	Из них умерло	
		Абсолютное число	%
I	80	7	2
II	121	21	5
III	189	31	8
Всего	390	59	15

Подобная зависимость обнаружена между показателями послеоперационной летальности и количеством поврежденных органов (табл. 3).

Анализ показал, что менее значимой оказалась зависимость количества летальных исходов от объема внутрибрюшной кровопотери (табл. 4).

С целью объективного выявления других факторов, влияющих на летальность, нами изучено влияние характера повреждения органа и внутрибрюшной кровопотери на исход операции. При этом всех пострадавших разделили на три группы.

Первая – больные с небольшими повреждениями селезенки, сопровождающимися внутрибрюшной кровопотерей в объеме до 1000 мл. Данную группу составили 180 (43%) человек. Из них изолированные повреждения отмечены у 28 (11,7%) больных, множественные – у 142 (88,2%).

Таблица 3

Летальность при закрытых повреждениях селезенки в зависимости от количества поврежденных органов

Количество поврежденных органов	Количество больных	Из них умерло	
		Абсолютное число	%
1	28	2	7
2	41	4	10
3	95	17	18
4 и более	60	59	98
Всего	224	82	37

Вторая группа – 158 (38%) человек, получивших более значительные повреждения с внутрибрюшной кровопотерей до 1500 мл. Изолированные повреждения у пациентов данной группы отмечены у 101 (62,1%), множественные – у 67 (37,8%) больных.

У пациентов третьей группы зарегистрированы тяжелые повреждения селезенки, сопровождающиеся кровопотерей более 1500 мл. Данную группу составили 78 (18,5%) больных, из них сочетанные по-

вреждения имели 15 (19,2%), множественные – 63 (80,7%) пострадавших.

Таблица 4

Летальность при закрытых повреждениях селезенки в зависимости от объема внутрибрюшной кровопотери

Объем внутрибрюшной кровопотери, мл	Количество больных	Из них умерло	
		Абсолютное число	%
до 1000	226	60	33,3
1000–1500	157	25	15,8
Более 1500	89	5	6,4
Всего	472	90	21,6

При анализе летальности наибольшее количество неблагоприятных исходов отмечено в первой группе – 60 (33,3%). Причем большинство умерших имели сочетанные и множественные повреждения.

Несколько лучшими оказались результаты во второй группе больных, где летальность составила 25 (5,9%).

Наименьшие показатели летальности отмечены в третьей группе – 5 (1%). Из общего числа умерших сочетанные повреждения зарегистрированы у 4 человек, а с изолированным повреждением селезенки смерть зарегистрирована лишь в 1 наблюдении.

Таким образом, на развитие неблагоприятного исхода при травме селезенки оказывают влияние не столько характер повреждения органа и объем внутрибрюшной кровопотери, сколько сочетание повреждений и тяжесть шока.

Выводы

1. Послеоперационная летальность у пациентов, оперированных по поводу закрытых повреждений селезенки, составляет 21,4%.

2. Основными причинами летальных исходов являются геморрагический и трав-

матический шок – 6%; гнойно-септические осложнения – 4%; черепно-мозговые травмы – 4%.

3. Летальный исход зависит от следующих факторов: количества поврежденных органов, тяжести шока, в меньшей степени от объема внутрибрюшной кровопотери.

Список литературы

1. Горшков С.З. Закрытые повреждения живота и таза / С.З. Горшков, И.З. Козлов, В.С. Волков // Хирургия. – 1985. – № 11. – С. 42–44.
2. Цыбуляк Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. – С-Петербург, 1995. – С. 323–325.
3. Шапкин В.В. Лечебная тактика при закрытой травме селезенки у детей / В.В. Шапкин, А.П. Пипиленко, А.Н. Шапкина и соавт. // Детская хирургия. – 2004. – №1. – С. 27–31.
4. Герасименко Л.И. Закрытые множественные и сочетанные повреждения органов живота // Клиническая хирургия. – 1981. – № 4. – С. 57–58.
5. Кузин Н.М. Хирургическая тактика при повреждениях селезенки // Хирургия. – 1984. – № 8. – С. 144–147.
6. Сингаевский А.Н. Причины летальных исходов при тяжелой сочетанной травме / А.Н. Сингаевский, Ю.А. Карнаевич, И.Ю. Малых // Вестник хирургии. – 2002. – №2. – С. 65.
7. Романенко, А.Е. Закрытые повреждения живота. – Киев: Здоровья, 1985. – С. 13–36.
8. Савельев В.С. Перспектива использования плазменного скальпеля в хирургической практике / В.С. Савельев, И.В. Ступин, В.С. Волкоєдов // Хирургия. – 1986. – №10. – С. 153–156.
9. Усов Д.В. Лечение закрытых повреждений селезенки / Д.В. Усов, В.А. Махнев, З.И. Белова // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1983. – № 2 – С. 74–77.
10. Fri D.E., Garrison R.W., Williams H.C. Patteraus of morbidity and mortality in splenic trauma // Amer. Surg. – 1980. – Vol. 46, № 1. – P. 28–32.
11. Guthy E. Traitement des blessures de la rate par coagulation aux infra-rouges // J. Chir. (Paris). – 1981. – Vol. 118, №6/7. – P. 429–431.

Рецензенты:

Половцев О.П., д.м.н., профессор кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Саратовского государственного социально-экономического университета, г. Саратов;

Гермашев А.Г., д.м.н., профессор кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Саратовского государственного социально-экономического университета, г. Саратов.

УДК 616.895.4-053.9 + 615.849.112

МИЛЛИВОЛНОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Медведев Д.С.

ФГУП «НИИ гигиены, профессиональной патологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, e-mail: gpech@fmbamail.ru

В статье показано, что включение КВЧ-терапии в схемы лечения пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией и легкой депрессией способствует достоверному улучшению симптоматики и повышению качества жизни.

Ключевые слова: миллиметровая терапия, пожилые люди, депрессия

THE MILLIMETER THERAPY IN DEPRESSION TREATMENT AT ADVANCED AGE

Medvedev D.S.

Scientific research institute of hygiene, professional pathology and ecology of the person Federal medical and biological agency of Russia, Leningrad region, Vsevolzhsky area, the item Kuzmolovsky, the item of Kapitolovo, e-mail: gpech@fmbamail.ru

In article is proved that millimeter therapy in treatment of elders with cardiovascular diseases and light depression may improve patient's status because of decreasing depression and improving quality of life.

Keywords: millimeter therapy, elders, depression

В последние годы депрессия рассматривается как серьезная медико-социальная проблема лиц пожилого возраста. Это связано с тем, что у соматически здоровых пожилых людей распространенность депрессивных расстройств достигает 10–12%, а при присоединении таких заболеваний, как артериальная гипертензия, хроническая ИБС, сахарный диабет второго типа частота развития депрессии достигает 40% [5]. Важным является также то, что депрессия не только значительно снижает качество жизни, но и способствует утяжелению течения основной соматической патологии, формируя повышенный риск фатальных осложнений – инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, инфаркта мозга [4]. По этим причинам в лечении депрессии необходимо применять весь арсенал методов, в том числе немедикаментозных. Важность последних объясняется тем, что в пожилом возрасте пациенты, имея множественность патологии, принимают порядка 5 – 6 лекарственных препаратов разных групп, что на фоне изменения их трансформации в организме не достигает своей терапевтической цели, способствует развитию побочных и аллергических реакций [2].

Цель исследования – изучить терапевтический эффект миллиметровой (КВЧ) терапии в лечении депрессии легкой степени у лиц пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное исследование эффективности КВЧ-терапии в лечении пожилых пациен-

тов с депрессией легкой степени, которая развилась на фоне хронических форм ишемической болезни сердца в виде стенокардии напряжения первого – третьего функциональных классов и артериальной гипертензии первой – второй степени четвертого класса риска сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст испытуемых составил $64,6 \pm 1,2$ года.

Критерии включения в исследование – депрессия легкой степени. Диагностика депрессии была основана на следующих критериях: сниженный фон настроения; утрата прежних интересов и способности получать удовольствие от привычного круга занятий; снижение уровня активности, энергичности, обедненность движений (основные); снижение способности к сосредоточению, концентрации внимания; низкая самооценка, отсутствие уверенности в себе, появление сознания собственной никчемности; пессимизм в оценке собственной личности и окружающего мира; суицидальные мысли, мысли о смерти (дополнительные).

Критерии исключения – депрессия средней и тяжелой степени, выраженное интеллектуально-мнестическое снижение с затруднением контакта, тяжелая соматическая патология с резким нарушением функции, онкологическая патология, а также заболевания и состояния, являющиеся противопоказаниями для применения КВЧ-терапии.

Пациенты были разделены на две группы. Больным основной группы ($n = 45$) на фоне лечения основного соматического заболевания назначалась КВЧ-терапия, а в контрольной ($n = 47$) – лишь медикаментозная терапия по поводу соматического заболевания.

Характеристика вмешательства. Вмешательство проводилось посредством применения аппарата КВЧ-ИК терапии «Триомед» (ООО «Триомед», Санкт-Петербург).

Производили воздействие на биологически активные точки, при этом при депрессии на фоне артериальной гипертензии на точку TR5, при сопутствующих депрессии нарушениях ритма сердца – точки C7 и P7, при депрессии и стенокардитических явлениях –

точки RP4, VC17, E36. Длительность воздействия на каждую точку составляла до 30 минут, продолжительность курса – 10–12 процедур.

Проведена оценка динамики симптомов депрессии и качества жизни под влиянием КВЧ-терапии, для чего применен опросник SF-36.

Для статистической обработки данных использованы методы вариационной статистики, разность показателей достоверна при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявлено, что в основной группе при равнозначных значениях баллов уровня основных критериев депрессии до вмешательства выраженность основных симптомов достоверно ($p > 0,05$) ниже, чем во второй (таблица).

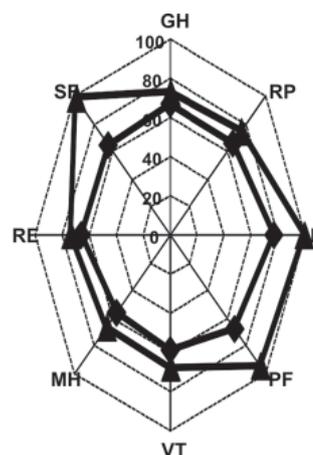
Динамика основных симптомов депрессии на фоне вмешательства с применением КВЧ-терапии

Основные критерии диагностики депрессии	Основная группа (применение КВЧ-терапии)	Контрольная группа (без применения КВЧ-терапии)	Достоверность разности (p)
Сниженный фон настроения	$1,4 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,4$	$p > 0,05$
Утрата прежних интересов	$1,1 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Снижение уровня активности	$1,5 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,4$	$p > 0,05$

На фоне применения КВЧ-терапии отмечается также положительная динамика качества жизни. До начала лечения у пациентов основной группы были снижены показатели качества жизни по шкалам: общего здоровья (GH) на $31,3 \pm 2,0$ балла, ролевого функционирования (RP) – на $24,2 \pm 3,1$ балла, боли (P) – на $20,6 \pm 4,2$ балла, физического функционирования (PF) – на $23,8 \pm 2,0$ балла, жизнеспособности (VT) – на $26,1 \pm 4,2$ балла, психологического здоровья (MH) – на $37,8 \pm 3,8$ балла, ролевого эмоционального функционирования (RE) – на $30,6 \pm 3,5$ балла и социального функционирования (SF) – на $32,2 \pm 2,1$ балла.

По завершении лечения отмечалась положительная динамика качества жизни. Отмечено, что при сопутствующей депрессии сердечно-сосудистой патологии достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со значением показателя до начала лечения снижалась выраженность кардиального болевого синдрома, улучшались физическое и социальное функционирование (рисунок).

Обсуждая результаты исследования эффективности КВЧ-терапии при депрессии стоит отметить, что широкое распространение КВЧ-терапии обусловлено развитием «информационных» теорий жизнедеятельности организма человека, основанных на том, что при патологии происходит дисрегуляция биологических ритмов и частотных излучений клеток и тканей. По данным разных авторов, КВЧ-терапия способствует гармонизации этих колебаний [1].



◆ до начала лечения ▲ после лечения

Динамика качества жизни пожилых больных с депрессией и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией на фоне применения КВЧ-терапии

Кроме того, кардинальное отличие биоэффектов КВЧ-воздействия от других типов воздействий на живые объекты, которые заключаются в том, что электроволны в КВЧ-диапазоне обладают способностью трансформироваться в акустоэлектрические волны в бислойных мембранах клетки, что приводит к нормализационному влиянию на клеточные функции; миллиметровые волны значительно сильнее волн других диапазонов поглощаются в содержащей большое количество воды коже человека, что обуславливает их эффективность при воздействии в области биологически актив-

ных точек человека; волны КВЧ-диапазона обладают способностью активировать продукцию эндогенных антидепрессантов, а также ряда других сигнальных молекул саогенной направленности [3, 6].

Полученные нами результаты показывают, что эти теоретические предпосылки использования КВЧ-терапии в лечении депрессии могут быть использованы в практическом ведении пациентов.

Выводы

1. Включение КВЧ-терапии в схемы лечения пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией и легкой депрессией способствует достоверному улучшению депрессивной симптоматики.

2. Метод КВЧ-терапии у пожилых больных с депрессией обладает положительным влиянием на качество жизни.

3. Полученные данные об эффективности КВЧ-терапии в отношении симптоматики депрессии и улучшении качества жизни свидетельствуют о важности применения метода в программах лечения и реабилитации гериатрических больных.

Список литературы

1. Голант М.Б. Резонансное действие когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона волн на живые организмы // Биофизика. – 1989. – Том XXXIV, № 6. – С. 1004–1014.

2. Головачева Т. В. КВЧ-терапия в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний / В сб.: Миллиметровые волны в медицине и биологии. Тезисы докладов X Российского симпозиума с международным участием. – М., 1995. – С. 29–31.

3. Головачева Т. В. Хронобиологические аспекты КВЧ-терапии ишемической болезни сердца / В сб.: Миллиметровые волны в медицине и биологии. Тезисы докладов XI Российского симпозиума с международным участием. – М., 1997. – С. 19–20.

4. Опыт применения КВЧ-терапии миллиметрового диапазона при сосудистых заболеваниях головного мозга / В.А. Карлов, И.В. Родштат, Ю.Д. Калашников, Л.В. Китаева, Ю.К. Хохлов // Советская медицина. – 1991. – № 3. – С. 20–21.

5. Влияние миллиметровой терапии на нарушения локальной сократимости у больных острым инфарктом миокарда с эпизодами безболевого ишемии миокарда / В.А. Люсов, Н.А. Волов, Р.М. Гафурова, Б.Д. Богунович, И.Г. Гордеев, О.Ю. Шайдюк // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 1998. – № 12. – С. 42–44.

6. Чиж А.Г., Осадчук М.А. Некоторые патогенетические аспекты применения электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в комплексной терапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – № 17. – С. 34–38.

Рецензенты:

Захаров В.И., д.м.н., профессор, главный специалист по восстановительной медицине комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, заместитель главного врача городской многопрофильной больницы №2, г. Санкт-Петербург;

Прошаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород

УДК: 591.111.3

ТРОМБОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Медведев И.Н., Карпова Г.Г.

Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, e-mail: zsyu@046.ru

Цель исследования: выяснить активность тромбоцитарных функций у здоровых детей 7–9 лет из благополучных семей, родители которых не имеют вредных привычек.

Материалы и методы. Обследованию подвергнуты 75 здоровых детей 7–9 лет. Исследовались биохимические показатели плазмы и тромбоцитов и тромбоцитарная активность.

У здоровых детей 7–9 лет выявлена стабильно невысокая функциональная активность тромбоцитов. На протяжении учитываемого возраста агрегация тромбоцитов у них испытывала невыраженную тенденцию к усилению, что, видимо, связано с усилением их чувствительности и ростом экзогенных влияний. Оптимально низкая активность тромбоцитов обуславливает невыраженную агрегацию с индукторами и их сочетаниями в условиях, приближенных к внутрисосудистым, что обеспечивает необходимый уровень микроциркуляции тканей в организме здорового ребенка.

Ключевые слова: тромбоцитарный гемостаз, дети, младший школьный возраст, реологические свойства крови, внутрисосудистая активность тромбоцитов

PLATELET ACTIVITY AT HEALTHY CHILDREN YOUNGER SCHOOL AGE

Medvedev I.N., Karpova G.G.

Kursk institute of social education (branch) RGSU, Kursk, e-mail: zsyu@046.ru

Research objective: to find out activity platelet functions from healthy children of 7–9 years from the safe families which parents have no bad habits.

Materials and methods. 75 healthy children of 7–9 years are subjected inspection. Issledovani-lis biochemical indicators of plasma both thrombocyte and platelet activity.

At healthy children of 7–9 years stably low functional activity thrombocyte is revealed. Throughout considered age aggregation thrombocyte at them tested not expressed tendency to strengthening that, probably, is connected with usile-niem their sensitivity and growth exogenic influences. Optimum low activity thrombocyte causes not expressed aggregation with inductors and their combinations in the conditions approached to intravascular that provides necessary level of microcirculation of fabrics in an organism of the healthy child.

Keywords: thrombocyte a hemostasis, children, younger school age, reologi-cheskie properties of blood, intravascular activity thrombocyte

Становление организма человека в значительной степени зависит от активности тромбоцитарного гемостаза, во многом обуславливающей адекватные реологические свойства крови [4]. В детском возрасте это особенно важно, когда активно идет рост и развитие организма и от достаточного притока крови в ткани зависит оптимальное становление физических и психических функций. При этом до сих пор недостаточно изучено состояние тромбоцитарной активности у детей 7–9 лет, обеспечивающих гемостаз. Не оценена возрастная динамика агрегационной активности их тромбоцитов под влиянием различных индукторов и их сочетаний, имеющих в условиях кровотока. У этих детей также не оценена выраженность морфологической активности тромбоцитов *in vivo*, определяющая жидкостные свойства крови и текучесть ее по сосудам. В этой связи была сформулирована цель проведенного исследования: выяснить активность тромбоцитарных функций у здоровых детей 7–9 лет из благополучных семей, родители которых не имеют вредных привычек.

Материалы и методы исследования

Обследованию подвергнуты 75 здоровых детей 7–9 лет (24 ребенка 7 лет, 25 детей 8 лет и 26 детей 9 лет). У всех обследованных проводилось определение уровня внутритромбоцитарного ПОЛ по концентрации базального уровня малонового диальдегида (МДА) в реакции восстановления тиобарбитуровой кислоты [7] в модификации [3] и по уровню ацилгидроперекисей (АГП) [2], каталазы и СОД [5]. Подсчитывалось количество тромбоцитов в капиллярной крови в камере Горяева. Продукты лабильности тромбоцитарных фосфолипидов – активаторов свертывания (фактор – тромбоцитов) оценивали по методу Е.Д. Еремина [1] с вычислением индекса тромбоцитарной активности (ИТА). Длительность агрегации тромбоцитов (АТ) определялась визуальным микрометодом по Шитиковой А.С. (1999) [6] с использованием в качестве индукторов АДФ ($0,5 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина ($0,125$ ед/мл), ристоминина ($0,8$ мг/мл) (НПО «Ренам»), адреналина ($5 \cdot 10^{-6}$ М., завод Гедеон Рихтер). Внутрисосудистая активность стенки (ВАТ) сосуда определялась с фазовым контрастом по Шитиковой А.С. (1999). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

При включении в группу исследования у всех детей определяли основные физиологические параметры, проводили морфологический и биохимический анализы крови, показавшие, что оцениваемые общие показатели у всех обследуемых находились в пределах физиологической нормы.

Содержание первичных продуктов ПОЛ-АГП в тромбоцитах у здоровых 7-летних детей составляло $1,92 \pm 0,10 \text{ Д}_{233}/10^9 \text{ тр.}$, достоверно не меняясь к 9 годам, достигая в этом возрасте $1,88 \pm 0,09 \text{ Д}_{233}/10^9 \text{ тр.}$ При этом уровень базального МДА в тромбоцитах – конечного продукта ПОЛ у семилетних обследованных составил $0,62 \pm 0,008 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$, испытывая легкую тенденцию к снижению к 9 годам жизни ($0,57 \pm 0,007 \text{ нмоль}/10^9 \text{ тр.}$). Активность каталазы и СОД в кровяных пластинках, находившихся под наблюдением здоровых детей младшего школьного возраста имела легкую тенденцию к повышению с 7 лет ($8620,0 \pm 218,0 \text{ МЕ}/10^9 \text{ тр.}$ и $1320,0 \pm 9,4 \text{ МЕ}/10^9 \text{ тр.}$ соответствен-

но) до 9 лет ($8150,0 \pm 137,2 \text{ МЕ}/10^9 \text{ тр.}$, $1342,0 \pm 10,0 \text{ МЕ}/10^9 \text{ тр.}$ соответственно).

Величина ИТА у семилетних обследованных составляла $22,0 \pm 0,06\%$, оставаясь на близком уровне до девятилетнего возраста ($22,9 \pm 0,12\%$). Это указывало на стабильность в возрасте 7–9 лет у здоровых детей в кровяных пластинках уровня продуктов лабильзации тромбоцитарных фосфолипидов – активаторов свертывания крови. У обследованных детей 7 лет время развития АТ под влиянием коллагена составляло $34,2 \pm 0,03 \text{ с.}$, находясь на сходном уровне у более старших обследуемых (табл. 1). Аналогичная активность АТ в младшем школьном возрасте у детей отмечена под влиянием АДФ (в 7 лет $44,7 \pm 0,10 \text{ с.}$, в 9 лет $43,7 \pm 0,02 \text{ с.}$) и ристомицина (в 7 лет $49,0 \pm 0,06 \text{ с.}$, в 9 лет $48,7 \pm 0,05 \text{ с.}$). В более поздние сроки развивалась тромбиновая и адреналиновая АТ, составляя в 7 лет $58,0 \pm 0,13 \text{ с.}$ и $99,4 \pm 0,08 \text{ с.}$ соответственно, достоверно не меняясь у более старших обследованных (в 9 лет $56,9 \pm 0,05 \text{ с.}$ и $98,5 \pm 0,10 \text{ с.}$ соответственно).

Таблица 1

Агрегационная активность тромбоцитов

Параметры	Здоровые дошкольники, $M \pm m$		
	7 лет $n = 24$	8 лет $n = 25$	9 лет $n = 26$
АДФ, с	$44,7 \pm 0,10$	$44,2 \pm 0,05$	$43,7 \pm 0,02$
Коллаген, с	$34,2 \pm 0,03$	$33,9 \pm 0,07$	$33,4 \pm 0,11$
Тромбин, с	$58,0 \pm 0,13$	$57,5 \pm 0,07$	$56,9 \pm 0,05$
Ристомицин, с	$49,0 \pm 0,06$	$48,7 \pm 0,05$	$48,3 \pm 0,03$
H_2O_2 , с	$49,6 \pm 0,09$	$49,6 \pm 0,11$	$49,6 \pm 0,10$
Адреналин, с	$99,4 \pm 0,08$	$99,0 \pm 0,07$	$98,5 \pm 0,10$

Количество дискоцитов в крови здоровых семилетних детей оказалось на достаточно высоком уровне ($82,6 \pm 0,04\%$) с небольшой тенденцией к снижению по мере увеличения возраста, составляя к 9 годам $82,0 \pm 0,14\%$ (табл. 2). При этом количество диско-эхиноцитов также не менялось, находясь на уровне $12,2 \pm 0,10\%$ у наиболее старших детей. Содержание сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм тромбоцитов испытывало с 7 до 9 лет статистически незначимые колебания, составляя у девятилетних детей $2,9 \pm 0,08\%$, $1,9 \pm 0,06\%$ и $1,0 \pm 0,10\%$ соответственно. Величина суммы активных форм тромбоцитов здоровых детей также оставалась стабильной между тремя ($17,7 \pm 0,11\%$) и 6 годами ($18,0 \pm 0,07\%$). Количество малых и

больших агрегатов в кровотоке детей имело тенденцию к нарастанию с $3,04 \pm 0,11$ и $0,10 \pm 0,001$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов в 7 лет до уровня $3,10 \pm 0,04$ и $0,12 \pm 0,003$ на 100 свободнолежащих тромбоцитов в 9 лет соответственно причем количество тромбоцитов в агрегатах у здоровых детей также нарастало с возрастом, составляя в 9 лет $5,69 \pm 0,03\%$ против $5,77 \pm 0,06\%$ у девятилетних, что говорит о тенденции к повышению у них активности тромбоцитов *in vivo*.

Таким образом, у здоровых детей младшего школьного возраста отмечается стабильно невысокая тромбоцитарная активность, способная поддерживать на оптимальном уровне у них реологические свойства крови.

Внутрисосудистая активность тромбоцитов

Параметры	Здоровые дошкольники, $M \pm m$		
	7 лет $n = 24$	8 лет $n = 25$	9 лет $n = 26$
Дискоциты, %	82,6 ± 0,04	82,2 ± 0,12	82,0 ± 0,14
Диско-эхиноциты, %	11,9 ± 0,04	12,5 ± 0,15	12,2 ± 0,10
Сфероциты, %	2,7 ± 0,04	2,8 ± 0,07	2,9 ± 0,08
Сферо-эхиноциты, %	1,8 ± 0,07	1,7 ± 0,08	1,9 ± 0,06
Биполярные формы, %	1,0 ± 0,09	0,8 ± 0,04	1,0 ± 0,10
Сумма активных форм, %	17,7 ± 0,11	17,8 ± 0,04	18,0 ± 0,07
Число тромбоцитов в агрегатах, %	5,69 ± 0,03	5,74 ± 0,04	5,77 ± 0,06
Число малых агрегатов по 2-3 тромбоцита на 100 свободных тромбоцитов	3,04 ± 0,11	3,07 ± 0,05	3,10 ± 0,04
Число средних и больших агрегатов, 4 и более тромбоцита на 100 свободных тромбоцитов	0,10 ± 0,001	0,11 ± 0,002	0,12 ± 0,003

Результаты исследования и их обсуждение

Жидкостные свойства крови и ее текучесть по сосудам зависит от большого числа факторов, к которым относится также состояние активности тромбоцитарных функций.

Выяснено, что у здоровых детей младшего школьного возраста отмечены стабильно нормальные показатели антиоксидантной активности тромбоцитов и невысокая интенсивность в них ПОЛ, что способствует у них постоянству активности кровяных пластинок. Не исключено, что это во многом связано с сохранением невысокого уровня чувствительности рецепторов тромбоцитов к экзогенным влияниям различных химических веществ в меняющихся условиях внешней среды. Невысокая плотность рецепторов на мембранах тромбоцитов обуславливается сложными приспособительными реакциями организма у обследованных, обеспечивая сохранение необходимого уровня адаптации тромбоцитарного гемостаза к условиям функционирования.

Выявленное постоянство агрегативной функции кровяных пластинок при влиянии на тромбоциты у детей 7–9 лет сильных агонистов агрегации – коллагена и тромбина может обуславливаться во многом стабильно невысокой активностью механизма активации тромбоцитов через фосфолипазу C, стимулирующую фосфоинозитольный путь через диацилглицерол и протеинкиназу C и фосфолирирование белков сократительной системы. Невысокая АТ у обследованного контингента детей, отмеченная также со слабыми индукторами агрегации – АДФ и адреналин, обуславливает невыраженную

экспрессию фибриногеновых рецепторов (GP_{IIb-IIIa}) со стимуляцией фосфолипазы A₂, регулирующей выход из фосфолипидов арахидоновой кислоты и последующий ее метаболизм. Несомненно, важную роль в поддержании невысокой активности АТ играет не только стабильность ферментных систем тромбоцитов, в т.ч. тромбоксанообразования, но и невысокая их способность к секреции АДФ и АТФ и невыраженная функциональная готовность актино-миозинового комплекса.

Постоянство ВАТ у здоровых младших школьников косвенно указывает на сохранение в крови физиологического уровня индукторов агрегации (в первую очередь тромбина, АДФ, адреналина), подтверждая невысокий уровень чувствительности к ним тромбоцитов. При этом у 7–9 летних детей в кровотоке сохраняется высокое количество интактных дискоидной формы тромбоцитов, что дополнительно указывает на невыраженную активность их рецепторов. При этом стабильность содержания в крови диско-эхиноцитов и других активных форм тромбоцитов без сомнения связано в первую очередь с постоянством невысокой экспрессии на их мембране фибриногеновых рецепторов (GP_{Ib-IIIa}).

Таким образом, у здоровых младших школьников имеет место невысокая активность тромбоцитов, во многом обеспечивающая оптимальные реологические свойства их крови, независимо от уровня средовых воздействий на организм.

Выводы

1. У детей 7–9 лет отмечается невысокая функциональная активность тромбоцитов.

2. По мере увеличения хронологического возраста с 7 до 9 лет агрегация тромбоцитов у здоровых детей, находясь на невысоком уровне, испытывает легкую тенденцию к повышению, что, видимо, связано с нарастанием на них экзогенных влияний и усилением чувствительности к ним.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Обоснование и клиническая оценка некоторых новых методических приемов распознавания предтромботических состояний и латентных тромбозов / З.С. Баркаган, Г.Ф. Еремин, А.В. Давыдов // Лабораторные методы исследования в современной клинике внутренних болезней : мат-лы VII пленум Всероссийского научного мед. общества терапевтов и Всероссийского научного мед. общества врачей-лаборантов. – М., 1974. – С. 36–38.
2. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Г. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.
3. Кубатиев А.А. Перекиси липидов и тромбоз / А.А. Кубатиев, С.В. Андреев // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 1979. – № 5. – С. 414–417.
4. Медведев И.Н., Лапшина Е.В., Завалишина С.Ю. Активность тромбоцитарного гемостаза у детей с искривле-

ниями позвоночника // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – №5. – С. 579–580.

5. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 9–13.

6. Шитикова А.С. Визуальный микрометод исследования агрегации тромбоцитов. В кн. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. – СПб., 1999. – С. 49–53.

7. Шитикова А.С., Тарковская Л.Р., Каргин В.Д. Метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов и его значение в клинической практике // Клинич. и лабор. диагностика. – 1997. – № 2. – С. 23–35.

8. Schmith, J.B. Malondialdehyde formation as an indicator of prostaglandin production by human platelet / J.B. Schmith, C.M. Ingerman, M.J. Silver // J.Lab. Clin. Med. – 1976. – Vol. 88 (1). – P. 167–172.

Рецензенты:

Смахтин М.Ю., д.б.н., профессор, профессор кафедры биохимии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Фурман Ю.В., д.б.н., профессор, декан факультета социальной работы, педагогики и психологии Курского института социального образования, филиал РГСУ, г. Курск.

УДК 616.36 – 004 – 06: 616.12 – 008.331.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ЭНДОТОКСЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Микуров А.А., Гарбузенко Д.В.

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», Челябинск,
e-mail: mikurovaa74@mail.ru

Проведён сравнительный анализ уровня эндотоксемии у больных ($n = 90$) циррозом печени с портальной гипертензией. Качественные его показатели оценивали посредством небактериальной экспресс-диагностики методом активированных частиц (МАЧ), количественные – при помощи кинетического хромогенного теста, являющегося вариантом лимулюс амёбоцитного лизатного теста (ЛАЛ-теста). Результаты исследования показали, что максимальная концентрация эндотоксина в крови была у больных с острым кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Напротив, его минимальные значения зафиксированы у пациентов, не имевших этого осложнения.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, эндотоксемия

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF LEVEL ENDOTOXEMIA AT PATIENTS OF THE CIRRHOSIS OF THE LIVER WITH THE PORTAL HYPERTENSIA

Mikurov A.A., Garbuzenko D.V.

Chelyabinsk state medical academy Chelyabinsk, Chelyabinsk, e-mail: mikurovaa74@mail.ru

Qualitative and quantitative correlation analysis of the level of endotoximi of patients ($n = 90$) with the cirrhosis of liver with hepatoportal hypertension has recently been carried out. The following tests were applied: Method of activated particles (MAP) – Endotox spp – for the qualitative analysis of the level of endotoximi, Limulus amoebocytic lysate (LAL) test – for the estimation of the quantity of endotoxin in blood. The results of the analysis have shown that the maximum concentration of endotoxin in blood was diagnosed in patients with the acute bleeding from variceal veins of the oesophagus. On the contrary, its minimal value was fixed in patients not having this complication.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, endotoxemia

Портальная гипертензия (ПГ) возникает главным образом вследствие цирроза печени (ЦП) и характеризуется рядом тяжёлых осложнений, среди которых наиболее частым и опасным являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП). Патологические механизмы свойственных ЦП нарушений кровообращения многообразны и сложны. В их основе лежит увеличение печёночного сосудистого сопротивления с последующим развитием гипердинамического циркуляторного статуса, что, несмотря на формирование естественных портосистемных шунтов, способствует прогрессированию ПГ [2].

В настоящее время установлена прямая зависимость между уровнем эндотоксемии и расстройствами гемодинамики при ЦП. Выявлено, что бактеремия наиболее часто встречается у больных с кровотечением из ВРВП. Кроме того, она снижает эффективность консервативной или эндоскопической терапии кровотечений и является одним из факторов риска их рецидива [1].

P. Vallance и S. Moncada [8] в 1991 году выдвинули оригинальную теорию патогенеза гемодинамических нарушений при

ЦП. Они предположили, что развившаяся в результате перемещения бактерий через слизистую оболочку кишечника эндотоксемия прямо или опосредованно через цитокиновый каскад стимулирует индуцибельную синтазу оксида азота эндотелия сосудов, увеличивая его продукцию. Кроме того, на поверхностной мембране макрофагов, содержащихся в лимфатических узлах брыжейки, выявлены многочисленные рецепторы для цитокинов, гормонов, компонентов комплемента и Fc-фрагментов иммуноглобулинов, а также большое количество антигенов, наиболее характерным из которых считается антиген CD14. Он функционирует как рецептор для липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Связывание антигеном CD14 комплекса бактериальных липополисахаридов вызывает немедленную активацию макрофагов и включение синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, 6; туморнекротизирующий фактор- α) [3]. Последние, так же как и эндотоксин, попадают в портальный кровоток. В дальнейшем либо через сеть естественных портокавальных шунтов, либо минуя клетки Купфера, вслед-

ствие снижения активности ретикулоэндотелиальной системы печени, они поступают в системную циркуляцию.

Цель исследования: провести качественный и количественный корреляционный анализ уровня эндотоксемии у больных ЦП с риском развития кровотечений из ВРВП.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 90 больных ЦП с клинически выраженной ПГ. Всем пациентам проводилось исследование функциональных проб печени, показателей гемостазиограммы, двухмерное ультразвуковое сканирование органов брюшной полости, доплерография сосудов портальной системы, по показаниям – лапароскопия. Посредством фиброэзофагогастроскопии оценивали состояние слизистой оболочки пищевода и желудка. При этом степень ВРВП определяли в соответствии с международной классификацией, предложенной Японским обществом по изучению ПГ (Japanese Research Society for Portal Hypertension) [4]: F0 – варикоз отсутствует; F1 – небольшой, прямой варикоз (1 ст.); F2 – извитой варикоз, занимающий менее 1/3 просвета пищевода (2 ст.); F3 – большой, чёткообразный, занимающий более 1/3 просвета пищевода (3 ст.).

Все больные были разделены на три группы. Первую группу составили пациенты, не имевшие кровотечений из ВРВП – 25 человек. Вторую – перенёвшие данное осложнение в анамнезе – 20 человек. Третью – поступившие в экстренном порядке с клиникой острого кровотечения из ВРВП – 45 человек.

Качественный анализ выраженности эндотоксемии проводили посредством небактериальной экспресс-диагностики методом активированных частиц (МАЧ) тестовыми наборами «МАЧ-Endotox spp.», разработанными в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН и НПФ «Рохат». Принцип метода основан на иммобилизации на поверхности полимерных химических микросфер с размером частиц 0,62–0,68 мкм моноклональных антител субкласса JqG 3 и JqG 2a, специфичных к общему эндотоксину грамотрицательных бактерий, выделенных из *E. coli*, 0:111 B4 J5, что позволяет выявить в течение 10 минут в сыворотке крови больных общий эндотоксин грамотрицательных бактерий.

Исследуемый материал (кровь человека) набирается в стерильную центрифужную пробирку без антикоагулянтов и помещается в термостат на 30–40 минут при $t = 37^{\circ}\text{C}$ и центрифугируется в течение 15 минут при 3000 об./мин. Полученную сыворотку используют для анализа в течение

2-х часов после взятия крови. Допускается её замораживание и хранение. Учет результатов реакции производится по степени активирования частиц (САЧ), начиная с диагностического титра 1:8. Она определяется по балльной системе от 1 до 4. Для анализа результатов исследования был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Количественный анализ уровня эндотоксемии проводили при помощи кинетического хромогенного теста, являющегося вариантом лимулус амебоцитного лизатного теста (ЛАЛ-теста), в основе которого лежит способность лизата амебоцитов мечехвоста специфически реагировать с эндотоксинами (липополисахаридами) грамотрицательных бактерий. Он был внедрён после случайно выявленного у рачка *Limulus polyphemus* диссеминированного внутрисосудистого свертывания после инъекции грамотрицательных бактерий. Последующие исследования показали, что свертывание гемолимфы обуславливает один компонент бактерии — эндотоксин. Необходимые для активации процессов свертывания факторы можно найти в гранулах, которые имеются в специализированных кровяных клетках *Limulus polyphemus* – амебоцитах. С применением лизата этих клеток был разработан простой тест свертывания для измерения количества эндотоксина. Его принцип состоит в том, что присутствие эндотоксина вызывает каскадную реакцию в клетках, в которой участвуют 3 протеазы. Данная реакция активирует эзим, расщепляющий клеточный протеин на 3 полипептидные цепочки, 2 из которых отвечают за гелирование гемолимфы. Этот процесс определенным образом аналогичен человеческому каскаду свертывания. Нами был применён специальный ЛАЛ-реактив с хромогенным субстратом, при этом измерялась интенсивность окрашивания реакционной смеси. Интерпретация результатов проводилась на микропланшетах с использованием спектрофотометра Bio-Tek ELx808. Проверка гипотезы о равенстве средних групп исследования проводилась на основании критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Качественный анализ показал, что максимальную концентрацию эндотоксина в крови (4 САЧ) имели исключительно больные, поступившие с острым кровотечением из ВРВП – 29 человек. Минимальную (1 САЧ) – 20 пациентов, не имевших кровотечений из ВРВП и 5 перенёвших его ранее (табл. 1).

Таблица 1

Качественная оценка уровня эндотоксемии у больных циррозом печени

		Уровень эндотоксемии			
		1 САЧ	2 САЧ	3 САЧ	4 САЧ
Наличие кровотечения из ВРВП	Кровотечения нет	$n = 20$	$n = 5$	0	0
	Кровотечение в анамнезе	$n = 5$	$n = 10$	$n = 5$	0
	Острое кровотечение	0	$n = 5$	$n = 11$	$n = 29$

Коэффициент Спирмена ($R = 0,86; p < 0,05; n = 90$)

Максимальное количество эндотоксина в крови было обнаружено у больных с острым кровотечением из ВРВП: от 7,82 до 56,73 нг/мл, минимальное – при их отсутствии: от 0 до 0,91 нг/мл. У пациентов, имевших кровотечение из ВРВП в анам-

незе, его значения составили от 1,0 до 3,33 нг/мл (табл. 2).

Полученная корреляционная зависимость между уровнем эндотоксемии и кровотечением из ВРВП у больных ЦП позволяет предположить, что бактериаль-

ная транслокация является пусковым механизмом, способствующим развитию этого осложнения. Действительно, известные факторы риска (увеличение градиента печёночного венозного давления, нарушение функции печени, большой размер варикозов, изменения слизистой оболочки пищевода и желудка) не полностью объясняют причину возникновения кровотечений из ВРВП. Например, ранее было показано, что

ежедневное значительное повышение портального давления как при приеме пищи [6], так и физической нагрузке [5] в большинстве случаев к их развитию не приводят. Напротив, эндотоксемия, играющая важную роль в генезе гипердинамического циркуляторного статуса, ухудшения функции печени и нарушения гемостаза у больных ЦП, может быть критическим фактором риска кровотечений из ВРВП [7].

Таблица 2

Количество эндотоксина в крови у больных циррозом печени ($M \pm m$)

	Кровотечения нет ($n = 25$)	Кровотечение в анамнезе ($n = 20$)	Острое кровотечение ($n = 45$)
Количество эндотоксина, нг/мл	$0,47 \pm 0,09$	$1,85 \pm 0,14$	$32,10 \pm 3,03$

Достоверность различий между группами исследования $p < 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни.

Выводы. Результаты исследования показали прямую корреляционную зависимость уровня эндотоксемии с риском развития кровотечений из ВРВП у больных ЦП. Очевидно, что в комплексную профилактику этого тяжёлого осложнения целесообразно включать препараты, корригирующие эндотоксемию, в частности, действие которых направлено на нормализацию кишечной микрофлоры и препятствующих её транслокации.

Список литературы

1. Гарбузенко Д.В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени // Клинич. медицина. – 2007. – № 8. – С. 15–19.
2. Гарбузенко Д.В. Патфизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2010. – № 6. – С. 11–20.
3. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов //

Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктол. – 1998. – Т. VIII, № 5. – С. 7–13.

4. Idezuki Y., Japanese Research Society for Portal Hypertension // World J. Surg. – 1995. – Vol. 19, № 3. – P. 420–422.

5. Qamar M.I., Read A.E. Effects of exercise on mesenteric blood flow in man // Gut. – 1987. – Vol. 28, № 5. – P. 583–587.

6. Qamar M.I., Read A.E. Effects of carbohydrate, fat, protein and water on mesenteric blood flow in man // Scand. J. Gastroenterol. – 1988. – Vol. 23, № 1. – P. 26–30.

7. Thalheimer U., Triantos C.K., Samonakis D.N. et al. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 4. – P. 556–563.

8. Vallance P., Moncada S. Hypothesis: induction of nitric oxide synthase in the vasculature underlies the hyperdynamic circulation of cirrhosis // Lancet. – 1991. – Vol. 337. – P. 776–778.

Рецензент –

Бордуновский В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и урологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия», г. Челябинск.

УДК 616.71-089.844

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕРЕПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ИМПЛАНТОВ

Нестеров А.В., Павлова Т.В., Павлова Л.А. Немыкин О.Н., Бокова Е.Н.

ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет», Белгород, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

В эксперименте нами показано, что после трепанации черепа регенерация плоских костей осуществлялась в полном объеме лишь при наличии подложки из наноимпланта, но наиболее полно этот процесс происходил в группе с нанокомпозитом (нанотитан, желатин, гидроксиапатит и коллаген). В группе с ложнопериованными животными полного восстановления целостности костей свода черепа не происходило.

Ключевые слова: регенерация, наноструктурированные импланты, череп

FEATURES BONE REGENERATION SKULLS FROM THE USE OF NANOSTRUCTURED IMPLANTS

Nesterov A.V., Pavlova T.V., Pavlova L.A., Nemykin O.N., Bokova E.N.

Belgorod State University, Belgorod, e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

In the experiment, we showed that after trephination of skull bone regeneration flat is fully implemented only when there is a substrate of nanoimplanta, but more fully this process occurred in the group with the nanocomposite (nanotitan, gelatin, hydroxyapatite and collagen). In the group with sham animals, the full restoration of the integrity of the bones of the skull did not occur.

Keywords: regeneration, nanostructured implants, skull

Проблемы, приводящие к необходимости пластики черепа, сложны и многообразны. Одно из первых мест в этом вопросе занимает травматизм. Частота черепно-мозговой травмы составляет от 1,8 до 5,4 случаев на 1000 человек населения. Соответственно растет и хирургическая активность (Шукри А.А., 2006). Необходимость оперативных вмешательств по поводу новообразований головного мозга по-прежнему остается актуальной, так как заболеваемость в год составляет в мире 1 из 5000 человек (Kleihues P. et al., 2000; Olson J.D. et al. 2000). Особое значение в последнее десятилетие приобрели операции по поводу сосудистой патологии (Верещагин Н.В., 2001; Чехонацкий А.А., 2009). Вопросы транспланталогии, как и поиск имплантов, сложны и многообразны. Необходимо создание новых материалов (Gomoll A.H. et al. 2008; Kannan R.Y., 2007; Lee K.W. et al 2008; Raghunath J. et al 2009). В связи с этим, особое значение получили вопросы регенерации костной ткани, что показано и нашими исследованиями [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Поэтому, целью исследования явилось изучение способов улучшения регенерации костной ткани черепа на экспериментальной модели при применении различных видов наноимплантов.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 130 крысах-самцах линии «Вистар» массой 200–250 г из питомника

РАМН «Столбовая» Московской области. Все процедуры содержания животных, проведения манипуляций и тестирования полученных данных проводились в соответствии со стандартами ISO 10993-1–2003 и ГОСТ Р ИСО 10993.2–2006.

Для последующего эксперимента животные были разделены на 4 группы:

1. Ложнопериованные животные.
2. Животные, которым был имплантирован композит из нанотитана.
3. Животные, которым имплантирован композит из нанотитана с одним слоем покрытия.
4. Животные, которым имплантирован биокомпозит из нанотитана с двумя слоями покрытия.

Для изучения регенераторно-репаративных процессов в ране использовались импланты из наноструктурированного титана в форме дисков диаметром $5,1 \pm 0,11$ мм, толщиной $0,7 \pm 0,11$ мм. Поверхность дисков была подвергнута пескоструйной обработке. На стерильные титановые диски наносили первый слой покрытия, который состоял из 10% медицинского желатина. Затем наносили 2-й слой покрытия, состоящий из 10% гидроксиапатита и 0,25% коллагена. Для вводного наркоза использовался диэтиловый эфир. Производилась трепанация черепа в середине теменной кости. Изучение регенерации костной ткани проводилось через 1, 2, 4, 6, 9, 12 и 14 недель.

При аутопсии была проведена макроскопическое описание и фотографирование. Для исследования методом световой микроскопии срезы с парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином, исследовались и фотографировались в световом микроскопе «Торис-Т» Seti. Для растровой электронной микроскопии пробы фиксировали в стандартном глутаральдегидовом буфере. Затем просматривали в растровом микроскопе «FEI Quanta 200 3D». Элементный анализ макро- и микроэлементов (углерода, кислорода, фосфора, кальция, азота, натрия, магния,

железа, алюминия и серы) был сделан с использованием детектора для регистрации спектров характеристического рентгеновского излучения фирмы EDAX. Детекторы интегрированы с растровым электронным микроскопом «Quanta 600 FEG». Зондовая сканирующая микроскопия проведена на сканирующем зондовом микроскопе на приборе «Ntegra-Aura». Для изучения регенераторных особенностей костной ткани выбраны флюоресцентный краситель – родамин. Обработка препаратов производилась на микроскопе «Микмед-6», вариант 11.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении регенерации костной ткани в опытных группах с различными видами наноимплантов (1-2 недели экспозиции) показано, что ширина ободка демаркационной зоны воспаления составляла через неделю $1,4 \pm 0,4$ (1-я группа), $1,6 \pm 0,35$ (2), $1,8 \pm 0,33$ (3), а через 2 недели – $1,8 \pm 0,29$ мм, $2,1 \pm 0,25$, $2,2 \pm 0,22$ мм соответственно. Демаркационная зона воспаления на следующих сроках экспозиции не наблюдалась. Причем полнокровие и отек больше были выражены в группах с внедрением импланта без покрытия. К четвертой неделе гиперемия и отек были выражены в меньшей степени, чем при недельной экспозиции. На следующих сроках экспозиции воспалительная реакция не отмечалась. В матриксной кости было отмечено, что Гаверсовы каналы остеонор расширены вследствие остеокластической

резорбции, содержали большое количество клеточных элементов и заполненных кровью сосудов. Выявлялись остатки гематомы с волокнами фибрина, которые были подвержены организации за счет прорастания в них фибробластических элементов. Через 6 недель экспозиции матриксная кость не изменена. Гаверсовы каналы умеренно полнокровны вплоть до сроков 12 недель. Происходит дальнейшее разрастание хрящевой ткани и сосудов. Связь между композитом и имплантом во всех группах была уже более прочной, но все же лучше проявлялась в группах с покрытием, особенно с двумя слоями, чем без него.

При 7-дневной экспозиции у всех животных просвет между костной тканью и композитом заполнялся соединительной тканью. Следует отметить, что в группе № 2 эта связь была более рыхлой и наиболее полноценно она была выполнена в группе № 4. Граница между волокнистым и клеточным слоями не определялась. Между композитом и материнской костью было выражено полнокровие, особенно четко определяемое во 2-й группе. Наблюдались фрагменты с диапедезными кровоизлияниями. Здесь же в большей степени, чем в 3-й и 4-й группах, были выявлены клетки лимфоидного ряда. Ткань была преимущественно рыхловолокнистая соединительная. Вновь образованная ткань более равномерно нарастала на имплант в группе № 4 (рис. 1).

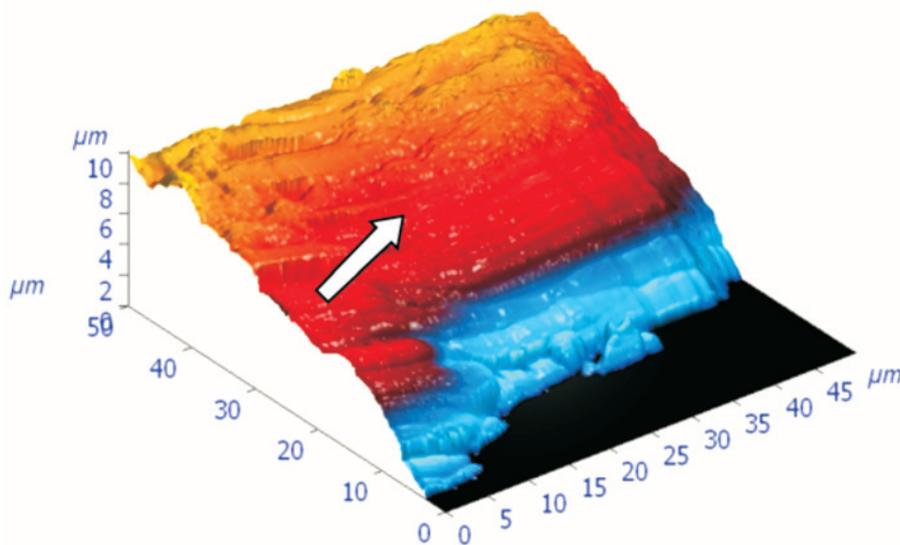


Рис. 1. Фрагмент костной ткани черепа крысы (теменная область) с композитом из нанотитана Grey с пескоструйной обработкой с двумя слоями покрытия: 1 – желатин, декстран; 2 – гидроксиапатит, коллаген, декстран без покрытия. 7 дней экспозиции. Биокompозит окружен ровным слоем рыхлой соединительной ткани шириной $45,0 \pm 5,0$ мкм, равномерной по толщине $11,0 \pm 0,5$ мкм, с начинающейся формироваться мезенхимальной тканью над имплантом. Атомносиловая сканирующая лаборатория

Через 2 недели между тканью и композитом просматривалась хорошо сформированная соединительная ткань, богатая полнокровными сосудами, что особенно ярко было выражено в группе № 4. К 30 суткам между матриксной костью и имплантом формируется сложный симбиоз из нескольких видов тканей: это фиброзная ткань, которая как бы является основой для располагающейся среди нее островков хрящевой ткани, которая более выражена в группах 3 и 4, а также жировая ткань. Здесь определяются уже и вновь образованные сосуды. Между композитом и матриксной костью было выражено полнокровие, особенно четко определяемое во 2-й группе. Наблюдались фрагменты с диапедезными кровоизлияниями. Через 9–12 недель между имплантом и матриксной костью наблюдается формирование костной ткани с развитием Гаверсовых каналов, которые на этой стадии меньшего размера и полнокровны. Остеобласты располагаются в полостях и хорошо выражены.

Через неделю покрытия импланта вновь образованной тканью импланта в группе № 2 не наблюдалось. В 3-й группе составляло $1,0 \pm 0,2 \times 0,4 \pm 0,1$ мм, в 4-й – $2,0 \pm 0,3 \times 0,4 \pm 0,08$. Через 2 недели эти показатели составляли: $0,8 \pm 0,2 \times 0,2 \pm 0,05$, $1,5 \pm 0,2 \times 0,6 \pm 0,03$ и $2,4 \pm 0,3 \times 0,8 \pm 0,01$ мм соответственно. К 4 неделям покрытие составляло во 2-й группе – $1,4 \pm 0,23 \times 3,5 \pm 0,11$, 3 – $1,8 \pm 0,2 \times 3,8 \pm 0,1$, 4 – $2,2 \pm 0,16 \times 4,5 \pm 0,08$. При экспозиции 6 недель покрытие импланта было следующим: 2 группа – $1,8 \pm 0,21 \times 3,8 \pm 0,1$, 3 – $2,1 \pm 0,25 \times 4,2 \pm 0,08$, 4 – $2,6 \pm 0,3 \times 4,5 \pm 0,05$. На сроках экспозиции свыше 9 недель имплант полностью покрыт вновь образованной тканью по всей поверхности.

При изучении ткани над имплантом с помощью атомносиловой микроскопии было показано, что при использовании биокompозитов формировалась ровная зона мезенхимальной ткани, заполняющей дефект между костной тканью и композитом и равномерно прикрывающей последний, формирующая своеобразный купол над ним толщиной до $11,0 \pm 0,5$ мкм. При использовании же композитов без покрытия слой вновь образованной ткани был неравномерным, $5,0 \pm 1,5$ мкм, и наблюдались лишь отдельные фрагменты формирования ткани над имплантом.

Слой костной ткани, образовавшиеся при экспозиции 6 недель, имели свои каналы, соединенные с лежащими ниже слоями. Их толщина составляла: $56 \pm 19,71$; $70,0 \pm 8,83$; $80,0 \pm 6,45$. Следует отметить, что при внедрении импланта без покры-

тия, вновь образованная ткань плохо взаимодействовала с имплантом, тогда как при наличии покрытия, особенно с двумя слоями, наблюдалось более прочное их сращение. Фиброзная ткань покрывала имплант. По периферии импланта определялись фиброзный и остеогенный слой надкостницы. Вновь образованная ткань развивалась с двух сторон импланта. Со стороны твердой мозговой оболочки ее слой имел более неровную поверхность.

Поверхность над имплантом к 9 неделям была заполнена костной тканью. Граница между старой и новообразованной костью визуализировалась только под микроскопом. Выявлена компактная кость с грубоволокнистыми костными трабекулами, фрагменты пластинчатой кости. Отмечено формирование зрелой пластинчатой из губчатой кости. Наблюдалась инвазия сосудов в область импланта с формированием сосудистой сети, наличием эритроцитов. Фиброзная ткань не выражена. Наблюдался плотный ободок соединительной ткани по периферии импланта во всех опытных группах. Выявлены новообразованные остеоны.

Расстояние между центром импланта и вновь образованной тканью через 9 недель составляло $450,09 \pm 28,7$, $380,12 \pm 20,08$, $300,02 \pm 9,98$ мкм. Через 12 недель оно соответственно уменьшалось, особенно в группе 4 и составляло $187,69 \pm 28,24$, $150,08 \pm 19,87$, $98,84 \pm 8,9$ мкм. Толщина вновь образованной ткани над центром композита составляла при 9-недельной экспозиции $497,08 \pm 29,51$, $687,0 \pm 20,03$, $905,0 \pm 9,62$ мкм; а при 12-недельной – $1167,0 \pm 29,1$, $1284,0 \pm 19,92$, $1396,0 \pm 8,34$, прогрессировала к дальнейшим срокам (рис. 2). С помощью люминесцентной микроскопии было показано, что окраска роданиновым красным, хорошо отображающая клетки с высокой метаболической активностью, наиболее выражена в зоне по периферии костной ткани и во вновь образованной волокнистой ткани, что особенно четко проявлялось в следующей последовательности групп: 2, 3, 4, а также увеличивалось по мере роста экспозиции регенерации.

При изучении микроэлементного состава было показано, что к 14 дням прогрессивно увеличивается содержание натрия в группах 3 ($1,01 \pm 0,01$), а особенно, 4 ($2,33 \pm 0,01$). Содержание магния также максимально в 4-й группе ($9,69 \pm 0,02$). Помимо этого, здесь отмечено максимальное количество фосфора ($36,97 \pm 0,09$), кальция ($30,35 \pm 0,08$). На сроке экспозиции 6 недель кальцификация по-прежнему наблюдалась преимущественно в 3-й группе

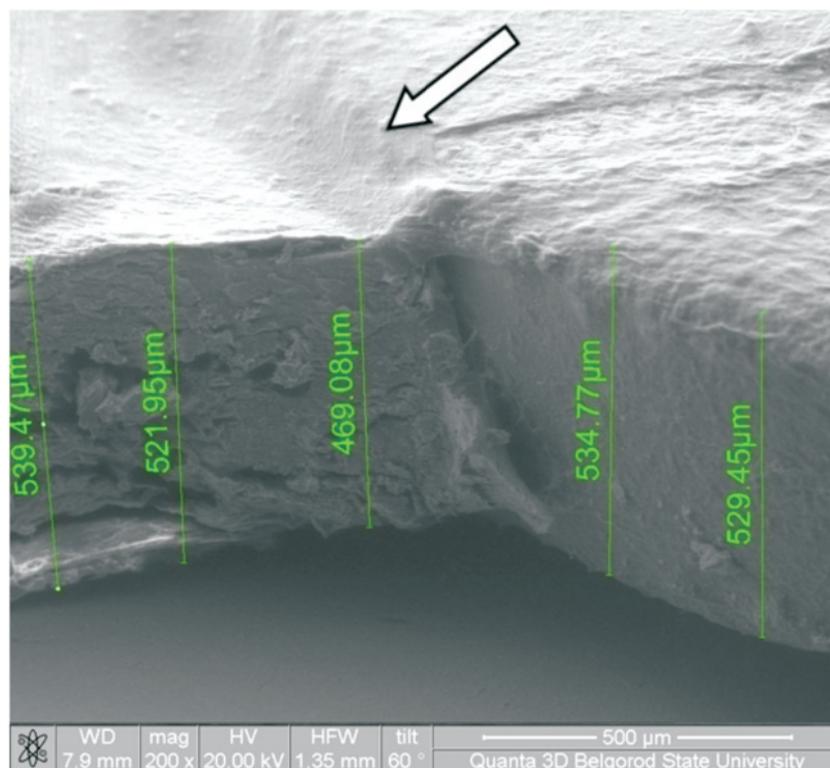


Рис. 2. Фрагмент костной ткани черепа крысы (теменная область) с композитом из нанотитана Grey с пескоструйной обработкой с двумя слоями покрытия:

1 – желатин, декстран; 2 – гидроксиапатит, коллаген, декстран. Экспозиция 12 недель. Вновь образованная ткань покрыта надкостницей. Равномерна по толщине. По периферии сливается с матричной костью. РЭМ. Ув. x 200

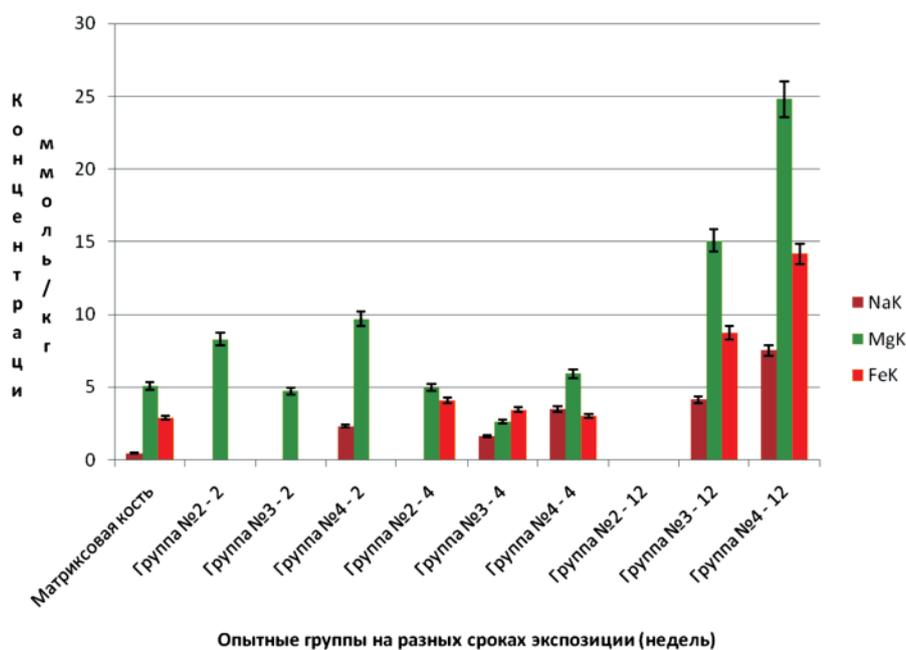


Рис. 3. Динамика микроэлементного состава (магний, железо, натрий).
 Группа № 2 – нанотитан Grey с пескоструйной обработкой без покрытия.
 Группа № 3 – нанотитан Grey с пескоструйной обработкой с одним слоем покрытия (композиционный препарат, в состав которого входил желатин и высокомолекулярный декстран). Группа № 4 – нанотитан Grey с пескоструйной обработкой с двумя слоями покрытия (1-желатин, декстран, 2- гидроксиапатит, коллаген, декстран)

(470,63 ± 1,18), при 123,95 ± 0,31 в 1-й и 114,5 ± 0,29 – во 2-й группе. Увеличение содержания натрия во 2-й (1,65 ± 0,01) и 3-й (3,49 ± 0,01) группах (рис. 3). Появляется железо (4,07 ± 0,01) (3,46 ± 0,01) (3,04 ± 0,01). Содержание фосфора в 3 группе также максимально и составляло 266,16 ± 0,67. Содержание натрия прогрессивно возрастало, особенно при покрытии биокомпозитом: 12 недель 7,52 ± 0,02. То же самое можно сказать о магнии: 24,81 ± 0,06. Но особо следует отметить увеличение количества кальция: 966,46 ± 2,42 (см. рис. 3).

Таким образом, можно отметить, что регенерация плоских костей черепа осуществлялась в полном объеме лишь при наличии подложки из наноимпланта (группы №№ 2, 3, 4), но наиболее показательно в группе с нанокомпозитом. В контрольной группе (ложнооперированные животные) полного восстановления целостности костей свода черепа не происходило.

Список литературы

1. Верещагин Н.В. Церебролизин в лечении когнитивных расстройств при атеросклерозе и артериальной гипертензии. // Лечение нервных болезней – 2001 – №1 – С. 15–18.
2. Характеристика репаративных процессов при применении биокомпозитов, содержащих ВМР-2 на основе имплантов из наноструктурированного титана на ранних стадиях регенерации / Л.А. Павлова, В.В. Кривецкий, А.В. Нестеров, Т.В. Павлова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 9, №1. – С. 200–203.
3. Анализ структуры тяжелой черепно-мозговой травмы, тактики оперативного вмешательства и вариантов выполнения краниопластики / Л.А. Павлова, А.В. Нестеров, Е.Н. Бокова, О.Н. Немыкин, Т.В. Павлова // Фундаментальные исследования. – 2009. – №10. – С. 25–27.
4. Морфологический анализ костного дефекта при использовании импланта титана, обработанного пескоструйным методом с различными композитными покрытиями в динамике первого месяца регенерации / Л.А. Павлова, Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, Д.А. Колесников, И.Ю. Гончаров, М.Г. Жерновой // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – Вып. 9, № 4 (75). – С. 58–63.
5. Павлова Л.А., Павлова Т.В., Нестеров А.В. Современные представления об остеоиндуктивных механизмах регенерации костной ткани. Обзор состояния проблемы // Научные ведомости БелГУ № 10 (81). – 2010. – Вып. 10. – С. 5–11.
6. Павлова Т.В. Особенности черепно-мозговой травмы у пациентов пожилого возраста и способы ее коррекции (клинико-экспериментальное исследование) / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, Л.А. Павлова, М.Г. Жерновой // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. – № 2. – С. 51–52.
7. Павлова Т.В. Черепно-мозговая травма у пациентов пожилого возраста и способы ее коррекции (клинико-экспериментальное исследование) / Т.В. Павлова, А.В. Нестеров, Л.А. Павлова, М.Г. Жерновой // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – Вып. 12/1, № 22 (93). – С. 78–82.
8. Особенности регенерации костной ткани при введении коллагеново-гидроксиапатитных нанокомпозитов / Т.В. Павлова, Ю.А. Мезенцев, Л.А. Павлова, А.В. Нестеров, Д.А. Колесников // Фундаментальные исследования. – 2009. – №8. – С. 25–28.
9. Чехонацкий А.А. Современные вопросы консервативного и хирургического лечения нарушений мозгового кровообращения / З.А. Суслина, С.Л. Тиммербаева, А.А. Чехонацкий и др. // Ремедиум Приволжье. – 2009. – №9.
10. Шукри А.А., Берснев В.П., Рябуха Н.П. Эпидемиология черепно-мозговой травмы в г. Адене, Йемен // Нейрохирургия. – 2006. – № 1. – С. 50–52.
11. Gomoll A.H. Nanoparticulate fillers improve the mechanical strength of bone cement / A.H. Gomoll, W. Fitz, R.D. Scott, T.S. Thornhill, A. Bellare // Acta Orthop. – 2008 Jun. – №79(3). – С. 421–7.
12. Kannan R.Y. Silsesquioxane nanocomposites as tissue implants / R.Y. Kannan, H.J. Salacinski, J.E. Ghanavi, A. Narula, M. Odlyha, H. Peirovi, P.E. Butler // Plast Reconstr Surg. – 2008 Nov. – 122(5):1599-600. – author reply 1600-1.
13. Kleihues P, Divas RL, Ohgaki H et al. Diffuse astrocytoma. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds). Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. IARC Press. – Lyon, 2000. – P. 22–8.
14. Lee K.W. Physical properties and cellular responses to crosslinkable poly(propylene fumarate)/hydroxyapatite nanocomposites / K.W. Lee, S. Wang, M.J. Yaszemski, L. Lu // Biomaterials. – 2008 Jul. – 29(19). – P. 2839-48.
15. Pavlova T.V., Pavlova L.A., Bokova E.N., Pavlov I.A., Nemikin O.N., Nesterov A.V. / Craniocerebral trauma: structure, tactics of operative intervention (clinical and experimental research) // European Journal Of Natural History. – 2010. – №4. – P. 4–7.

Рецензенты:

Парфенов И.П., д.м.н., профессор, зав. хирургическим отделением №1 БОКБ Св. Иоасафа, г. Белгород;

Луценко В.Д., д.м.н., профессор, главный врач МУЗ «Городская больница №2», г. Белгород.

УДК 616.25-002-089

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИНАМИЧЕСКИХ ТОРАКОСКОПИЙ

Никольский В.И., Логинов С.Н., Баженов М.С.

Медицинский институт Пензенского государственного университета, Пенза,

e-mail: cnit@pnzgu.ru

Представлены результаты применения лечебно-диагностических торакоскопий в лечении 49 больных с посттравматической эмпиемой плевры. Описаны методики дренирования эмпиемной полости. Разработаны показания для динамической торакоскопии и метод дренирования при помощи одного дренажа, который выполняет двойную функцию. Получены хорошие клинические результаты.

Ключевые слова: посттравматическая эмпиема плевры, торакоскопия

TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC EMPYEMA WITH USE OF DYNAMIC THORACOSCOPY

Nicol'skiy V.I., Loginov S.N., Bashenov M.S.

Medical institute of the Penza state university, surgery chair, Penza, e-mail: cnit@pnzgu.ru

In article results of application medical-diagnostic thoracoscopies in treatment of 49 patients with posttraumatic empyema are presented. Techniques of drainage empyemic cavity are described. Indications for dynamic thoracoscopy and a drainage method by means of one drain which carries out double function are developed. Good clinical results are received.

Keywords: posttraumatic empyema, thoracoscopy

Лечение больных с посттравматической эмпиемой плевры в настоящее время остается актуальным и довольно сложным процессом, что подтверждают публикации последних лет [1, 10]. Посттравматическая эмпиема плевры чаще всего является осложнением неликвидированных посттравматических осложнений в виде плеврита, гемоторакса. Основными патогенетическими факторами, способствующими развитию посттравматической эмпиемы плевры, являются неадекватно дренируемая эмпиемная полость и функционирующий бронхоплевральный свищ. Это часто заставляет прибегать к хирургической ликвидации эмпиемной полости [4].

В предыдущие годы разработаны различные методы лечения, дающие неоднозначные результаты. Неадекватное лечение приводит к формированию хронической эмпиемы плевры [8]. Частота развития осложнений зависит от объема операции. При плеврэктомии с декортикацией и резекцией легкого осложнения возникают в 13% случаев, после реконструктивно-пластических операций – 47%, плевропневмонэктомии – 40,6%, торакотомии с санацией полости эмпиемы – 17,64%. Эффективность хирургического лечения, заканчивающегося полным выздоровлением, не превышает 83% [7]. Возвращение пациентов к трудовой деятельности не превышает 50%, причем к прежней – 30,4% [6]. Это говорит о трудностях в социальной реабилитации больных,

перенесших операцию по поводу посттравматической эмпиемы плевры [3].

Летальность при эмпиеме плевры колеблется, по данным разных авторов, от 13,4 до 24% (Е.А. Цеймах и соавт. 2008, А.Н. Плеханов., Е.Н. Цибилов 2008, Ш.Н. Данелян 2006), что обуславливает необходимость поиска новых способов лечения этого тяжелого заболевания.

Торакоскопия как метод лечения эмпиемы плевры известна давно. Но долгое время при этом ограничивались попытками разрушения спаек и опорожнения осумкованных полостей [2], дренированием плевральной полости и установлением промывной системы для введения антибиотиков [5]. В настоящее время разработаны методики торакоскопического удаления фибрина с поверхности висцеральной и париетальной плевры. Торакоскопия становится приоритетным методом в лечении эмпиемы плевры [9]. Однако особенности использования повторных торакоскопий при посттравматической эмпиеме плевры недостаточно освещены в доступных литературных источниках.

Целью нашей работы явилось улучшение результатов лечения больных с посттравматической эмпиемой плевры путем выполнения динамических санационных торакоскопий с применением торакопорта и дренирование плевральной полости усовершенствованным двухходовым дренажом, который выполняет двойную функцию.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ лечения 1060 пациентов с открытой и закрытой травмой грудной клетки, находившихся в отделении торакальной хирургии Пензенской

областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко, с 2006 по 2010 г. (табл. 1).

Открытая травма составила менее 14% от всех случаев травмы.

Таблица 1

Частота возникновения посттравматических эмпием плевры за 2006–2010 гг.

	2006		2007		2008		2009		2010		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%								
Общее количество больных с травмой грудной клетки	210	19,8	215	20,2	206	19,4	220	20,7	209	19,8	1060	100
Количество больных с посттравматической эмпиемой плевры	8	16,3	10	20,4	9	8,4	13	26,5	9	18,4	49	100

Из общего числа пострадавших у 49 пациентов развилась послеоперационная эмпиема плевры, что составило 4,6%.

Данные табл. 2 демонстрируют соотношение больных по полу и месту проживания. Из них 87,7% мужчины, 12,3% женщины, 71,4% сельские жители, 28,6% больных было доставлено из больниц города.

Таблица 2

Соотношение больных с посттравматическими эмпиемами плевры

	Абс.	%
Мужчины	43	87,7 %
Женщины	6	12,3
Всего:	49	100

Посттравматические эмпиемы плевры, возникшие в процессе лечения в нашем отделении, встретились в 6 случаях, что составило 12%. Остальные больные доставлены из ЦРБ и больниц города.

Диагностика посттравматической эмпиемы плевры основывалась на комплексе диагностических методов, клинических проявлений и манипуляций в виде плевральных пункций.

Ведущим методом диагностики являлся рентгенологический – обзорная и боковая рентгенография органов грудной клетки. В последнее время все шире используется компьютерная томография органов грудной клетки. Как дополнительный метод исследования при ограниченных эмпиемах плевры мы применяли ультразвуковое исследование плевральных полостей и дренирование осумкованных эмпием плевры под контролем ультразвукового аппарата. Достоверным подтверждением посттравматической эмпиемы плевры является получение гнойного экссудата из плевральной полости.

Лечение посттравматической эмпиемы плевры: при отсутствии бронхиальных свищей – проводилось пункционное лечение у 6 (12,3%) пациентов; при отсутствии эффекта, через 3–5 суток выполня-

ли дренирование плевральных полостей 12 (24,4%) больным; при прогрессировании эмпиемы, применяли эндоскопическое пособие – торакоскопию, в том числе динамические торакоскопии с использованием силиконового торакопорта – 27 больным (55,1%). Резекционные операции и декорткации выполнили 4 больным (8,2%) в случае хронизации процесса.

В лечении 27 больных эмпиемой плевры применена лечебно-диагностическая торакоскопия, в том числе 12 пациентам выполнена динамическая торакоскопия с применением торакопорта.

Под динамической торакоскопией подразумеваем повторную лечебно-диагностическую торакоскопию, выполняемую в отсроченном порядке на основании определенных показаний. С 2008 года для этих целей используем порт-дренаж, который представляет собой изделие одноразового назначения, позволяющее проводить динамическую торакоскопию, а после извлечения оптической трубки – дренирование плевральной полости (патент РФ № 2310407).

Для выполнения динамической торакоскопии с применением торакопорта нами были выработаны следующие показания:

- клиническая картина (отсутствие признаков снижения интоксикации и высокий уровень экссудации из плевральной полости);
- лабораторные показатели (нарастание уровня маркеров воспаления в крови без тенденции к снижению);
- рентгенологическая картина (сохраняющийся гидро-пневмоторакс, признаки осумкования жидкости в плевральной полости);
- эндоскопическая картина при предыдущей торакоскопии (выраженность воспалительной реакции плевры, прогнозируемый риск внутривидеоплевральных осложнений).

Повторные динамические торакоскопии с применением силиконового порт-дренажа выполнены 12 больным – две торакоскопии выполнены 9 пациентам (75%); три торакоскопии выполнены 3 пациентам (25%).

Интервалы в выполнении динамической торакоскопии составляли от 5 до 7 суток. При повторных торакоскопиях устраняли дислокацию дренажей, оценивали состояние висцеральной и париетальной плевры, осуществляли биопсию плевры для морфологического мониторинга динамики воспалительного

процесса, выявляли раннюю стадию формирования внутриплевральных осложнений.

Техника выполнения динамической торакоскопии: после верификации диагноза и рентгенологического обследования больного (рентгенография органов грудной клетки + компьютерная томография органов грудной клетки) вводили силиконовый порт-дренаж, диаметром 10 мм, и через него оптическую трубку. Затем под контролем торакоскопа дополнительно устанавливали один либо два манипулятора. Выполняли санацию плевральной полости, разрушали рыхлые спайки, по показаниям осуществляли плеврэктомию и декортикацию легкого. Заканчивали операцию дренированием плевральной полости под контролем эндоскопа двумя обычными силиконовыми дренажами с внутренним диаметром 8 мм, устанавливая их через порт-дренаж, который сохраняли для выполнения повторных, динамических торакоскопий.

При наличии большой полости (после пневмоэктомии по поводу гнойно-деструктивного процесса в легком) дренирование осуществляли одним дренажом с надувным баллоном на рабочем конце, который выполнял функцию двух дренажей (патент РФ №2402354). Это достигалось тем, что вводили один двухходовой дренаж в 4 межреберье по средней подмышечной линии в плевральную полость. При отсутствии воздуха в воздушном баллоне двухходового дренажа, под массой металлического груза, находящегося на конце силиконовой трубки, дренаж опускался на дно плевральной полости, что позволяло эвакуировать гнойный экссудат через отверстие в первом канале двухходового дренажа с последующим введе-

нием в плевральную полость раствора антисептика. При необходимости удаления воздуха из плевральной полости нагнетали воздух в резиновый баллон через второй канал двухходового дренажа, вследствие чего дренаж поднимался над антисептиком и через первый его канал удаляли воздух из плевральной полости.

Динамическая торакоскопия с применением торакопорта позволила адекватно устанавливать дренажи в плевральной полости; выявлять и предотвращать осумкования жидкости; выполнять визуальный и морфологический динамический контроль за воспалительным процессом в плевральной полости; осуществлять своевременную диагностику внутриплевральных осложнений (кровоотечение, формирование свищей, продолженная деструкция легочной ткани).

Результаты исследования и их обсуждение

Осложнения в виде внутриплевральных кровоотечений возникли у 1 больного, что потребовало выполнения повторных эндоскопических вмешательств с коагуляцией источника кровоотечения. Флегмона грудной стенки развилась также у 1 пациента, флегмона грудной стенки вскрыта, санирована, в последующем наложены вторичные швы (табл. 3). Все пациенты выписаны с выздоровлением. Нужно отметить, что при выполнении динамической торакоскопии осложнений не возникло.

Таблица 3

Осложнения, возникшие при выполнении торакоскопии

Виды лечения	Осложнения						
	Количество операций	Кровоотечения		Флегмона грудной клетки		Всего:	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТС	27	1	2,0	1	2,0	2	4
ДТС	12	0	0	0	0	0	0
Итого:	49	1	2,0	1	2,0	2	4

Таблица 4

Летальность при эмпиеме плевры

Виды лечения	Всего больных	Умерло	
		Абс.	%
Пункции	6	0	0
Дренирование плевральной полости	12	2	4,0
ТС	27	1	2,0
Резекционные операции	4	0	0
Итого:	49	3	6,1

Общая летальность при эмпиеме плевры составила 6,1%. Из них 2,0% – это больные,

которым выполнена обычная торакоскопия, 4,0% – больные, которым проводилось дренирование плевральной полости (табл. 4). Летальных исходов с применением динамических торакоскопий не было.

Выводы

1. Накопленный нами опыт свидетельствует о перспективности использования повторных лечебно-диагностических торакоскопий в лечении неспецифической эмпиемы плевры с применением силиконовых порт-дренажей, позволяющих свести к минимуму травматичность оперативных эндоскопических вмешательств.

2. Методика дренирования плевральной полости одним двухходовым дренажом дает

возможность более длительной экспозиции антисептика в плевральной полости.

3. Динамическая торакоскопия с применением торакопорта при осложненном течении эмпиемы плевры у наиболее тяжелых больных позволяет снизить летальность с 4 до 0%.

Список литература

1. Баландина И.А., Амарантов Д.Г. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 2 – С. 38–41.
2. Долецкий С.Я., Овчинников А.А., Гельдт В.Г. Торакоскопия при пиопневмотораксе у детей // Грудная хирургия. – 1973. – №3. – С. 33.
3. Левашов Ю.Н. // Отдаленные результаты хирургического лечения острых и хронических неспецифических заболеваний легких // Сборник науч. трудов. – Ленинград, 1986. – 148 с.
4. Литман И. Оперативная хирургия. – Будапешт, 1982. – С. 103.
5. Лукомский Г.И., Ясногородский О.О., Симкин З.Л. Аспирационно-промывная система (АПС) с программным устройством в лечении эмпием плевры // Грудная хирургия. – 1987. – № 5. – С. 69–71.
6. Пути повышения эффективности хирургического лечения больных с хронической эмпиемой плевры / В.Н. На-

умов, И.В. Огай, А.Е. Сиваков, Б.В. Дадабаев // Проблемы туберкулеза. – 1990. – №4. – С. 44–49.

7. Хирургия хронических эмпием плевры / М.И. Перельман, Т.В. Эпштейн, Г.П. Амбатьелло и др. // Грудная хирургия. – 1987. – №3. – С. 27–31.

8. Цеймах Е.А., Левин А.В., Зимонин П.Е. и др. // Проблемы клинической медицины. – 2008. № 5–6 (17–18) – С. 110–116.

9. Цеймах Е.А., Седов В.И., Толстихина Т.А. и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2004. – № 1 – С. 44–46.

10. Ясногородский О.О., Шулуто А.М., Саакян Н.А. // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – № 6 – С. 46–48.

11. Патент РФ №2009126112, 27.10.2010 Логинов С.Н., Никольский В.И., Савельев В.П. Способ фракционного дренирования плевральной полости и устройство для его осуществления // Патент России №2402354.

Рецензенты:

Сиваконь С.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-экстремальной медицины «Медицинского института Пензенского государственного университета», г. Пенза;

Ивачев А.С., д.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургии и эндоскопии ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава, г. Пенза.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГЕНЕРАТОРНОЙ СПОСОБНОСТИ ПЕЧЕНИ (ПО ЭКСПРЕССИИ КИ-67) У БОЛЬНЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

¹Новак К.Е., ²Карев В.Е., ^{3,1}Дунаева Н.В., ^{1,3}Эсауленко Е.В.

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия,
Санкт-Петербург, e-mail: kseniya.novak@mail.ru;

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург;

³ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

В последние десятилетия наиболее часто для изучения пролиферативной активности клеток используется Ki-67 – белковый комплекс, определяющийся только в ядрах пролиферирующих клеток. В исследовании проведено сравнение уровня экспрессии Ki-67 в ткани печени больных циррозом вирусной этиологии, хроническим вирусным гепатитом, гепатоцеллюлярной карциномой и соматической патологией без признаков поражения печени ($n = 60$). Определено, что пролиферация гепатоцитов, уровень которой отражает регенераторный потенциал печени, зависит от этиологии хронического вирусного гепатита (В или С) и стадии патологического процесса (хронический гепатит, цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома).

Ключевые слова: цирроз печени, гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, регенерация, Ki-67

CHARACTERISTICS OF LIVER REGENERATION ABILITY (BY KI-67 EXPRESSION) OF PATIENTS WITH ADVERSE OUTCOMES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS

¹Novak K.E., ²Karev V.E., ^{3,1}Dunaeva N.V., ^{1,3}Esaulenko E.V.

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, e-mail: kseniya.novak@mail.ru;

²S.P. Botkin Clinical Infectious Hospital, Saint-Petersburg;

³Ministry of health and social development of the Russian Federation, Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

In recent decades in order to study the proliferative activity of cells, Ki-67 is the most frequently used. It's a protein complex, which can be determined only in proliferating cell nucleus. In this research, a comparison of Ki-67 expression level in liver tissue was made between patients with cirrhosis of viral etiology, chronic viral hepatitis, hepatocellular carcinoma and somatic pathology without any signs of liver damage ($n=60$). It was determined that hepatocytes proliferation, which level reflects regenerative potential of the liver, depends on etiology of chronic viral hepatitis (B or C) and stage of pathological process (chronic hepatitis, liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma).

Keywords: liver cirrhosis, hepatitis, hepatocellular carcinoma, regeneration, Ki-67

Регенерация является защитной реакцией печени в ответ на её повреждение и определяется как комплекс жестко регулируемых физиологических процессов пролиферации гепатоцитов и непаренхиматозных клеток, приводящих к восстановлению нарушенной функции органа после его повреждения. Изменение баланса между пролиферацией печеночных клеток и их гибелью может лежать в основе формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В последние десятилетия активно ведётся поиск универсальных маркёров пролиферативной активности гепатоцитов. Одним из наиболее достоверных маркеров на сегодняшний день признан белок Ki-67, являющийся ядерным белковым комплексом с молекулярной массой 345–395 кДа [1]. Реакция с моноклональными антителами к Ki-67 позволяет определить количество клеток, подвергшихся делению, поскольку белок экспрессируется только в ядрах про-

лиферирующих клеток и выявляется в G1 (в конце фазы), G2, S и M-фазах клеточного цикла с максимальной экспрессией в фазах G2 и M [1]. К настоящему моменту в печати опубликовано большое количество работ, посвящённых выявлению Ki-67 при различных видах опухолей. Имеющиеся исследования с применением Ki-67 для оценки состояния печени у больных вирусными гепатитами пока в недостаточной степени характеризуют особенности регенерации органа в зависимости от этиологии и стадии процесса (цирроз печени, предцирротическая стадия (фиброз 3), ГЦК).

В связи с чем целью проведённого исследования было сравнение регенераторной способности печени (по оценке экспрессии Ki-67 в гепатоцитах) у больных в цирротической стадии хронических вирусных гепатитов различной этиологии (В, С, В + С), больных хроническим вирусным гепатитом без признаков цирроза и больных ГЦК.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 35 больных с подтвержденной посмертно (морфологически) цирротической стадией хронического вирусного гепатита, умерших в клинической инфекционной больнице №30 им. С.П.Боткина в 2004–2007 гг.

Клинические методы исследования включали анализ истории болезни с целью регистрации пола, возраста на момент включения больного в исследование (лет), наличия систематического употребления алкоголя в анамнезе. Гистологическую активность гепатита (индекс гистологической активности – ИГА) и стадию заболевания оценивали по методике, предложенной R.G. Knodell и соавт.[9]. Этиологическую принадлежность вирусного гепатита определяли прижизненным выделением специфических маркеров вирусов гепатитов В и С (HBsAg, HBcAb, HCVAb) из сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа.

В качестве групп сравнения использовали биоптаты ткани печени больных хроническим гепатитом В (ХГВ) ($n = 5$) и С (ХГС) ($n = 5$) с высокой гистологической активностью (ИГА 13-18), с признаками прогрессирующего фиброза (F3), а также аутоптаты участков опухолевой ткани больных, умерших от ГЦК, развившейся на фоне цирротической стадии ХГВ ($n = 5$) и ХГС ($n = 5$). В качестве контрольной группы использовали аутоптаты печени 5 человек, умерших от соматических заболеваний без клинико-биохимических и морфологических признаков поражения печени.

Иммуногистохимические исследования выполняли в срезах залитой в парафин ткани печени, с использованием моноклональных мышиных антител к Ki-67 (клон MM1) в разведении 1/100 (NovocastraLab, UK) и системы детекции NovoLinkPolymerDetection SystemDAV (NovocastraLab., UK). Гепатоциты, экспрессирующие Ki-67, имели специфическую коричневую окраску ядер. Учет результатов осуществляли путем определения индекса пролиферативной активности гепатоцитов (отношения Ki-67 – позитивных гепатоцитов ко всем гепатоцитам) в 6 полях зрения: по три поля из перипортальных и по 3 поля из центральных отделов печеночных долек при увеличении $\times 400$.

Обработку первичных данных проводили с использованием программы SPSS 14.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы (минимального значения/максимального значения). Для анализа качественных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Проверку закона распределения, при необходимости анализа количественных переменных, проводили при помощи теста Колмогорова-Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро-Уилка. В последующем в случае сравнения трёх групп, в связи с тем, что хотя бы одна из выборок имела отличное от нормального распределение, применяли критерий Краскела-Уоллиса. Для попарного сравнения выборок использовали U тест Манна-Уитни (точное 2-стороннее значение). Для определения силы связи между употреблением алкоголя и возрастом умерших использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В обследованной группе умерших с циррозом печени вирусной этиологии ($n = 35$) 83% были моложе 60 лет, медиана возраста составила 49,0 лет (минимум – 26 лет, максимум 72 года), мужчин было 16 (46%) человек, женщин – 19 (54%). Хронический гепатит В выявлен у 17 больных (48%), ХГС – у 10 больных (29%), ХГВ + ХГС – у 8 больных (23%). Подгруппы больных с циррозами печени на фоне ХГВ, ХГС и ХГВ+ХГС достоверно не отличались между собой по полу (мужчин/женщин 6/11, 6/4 и 6/2, соответственно, $\chi^2 = 3,64$, $p = 0,162$) и возрасту (49(35/65), 47(26/68), 36(30/72) лет соответственно $p = 0,167$). Большая часть включённых в исследование систематически употребляли алкоголь (71,4%), употребление алкоголя обратно коррелировало с возрастом умерших пациентов ($r = -0,361$, $p = 0,033$).

Различные нозологические формы вирусного гепатита – ХГВ, ХГС и ХГВ+ХГС с исходом в цирроз при одинаковой гистологической активности гепатита (ИГА 13-18) характеризовались разной степенью пролиферативной активности гепатоцитов (рис. 1). Медиана показателя пролиферативной активности гепатоцитов у больных циррозом печени в исходе ХГВ (ХГВ-ЦП) составила 1,4 (0,4/12,46), в исходе ХГС (ХГС-ЦП) – 11,98 (1,6/19,7)%, при микст-циррозе печени (ХГВ+С-ЦП) – 3,0(0,3/18,97)%. При попарном сравнении групп с ХГВ-ЦП и ХГС-ЦП отмечена статистически значимая более высокая пролиферативная активность в последней группе ($p = 0,016$). Медиана индекса пролиферативной активности у пациентов с цирротической стадией микст-гепатитов статистически значимо не отличалась от пациентов ХГВ-ЦП ($p = 0,868$) и ХГС-ЦП ($p = 0,279$).

Сравнение индекса пролиферативной активности гепатоцитов у больных ХГВ с высокой гистологической активностью гепатита (ИГА 13-18) и признаками прогрессирующего фиброза (F3), составившего 9,7(3,2/10,8)%, с индексом пролиферативной активности гепатоцитов при ХГВ-ЦП, составившего 1,4 (0,4/12,46)%, показало достоверно более высокий уровень этого показателя у больных ХГВ ($p = 0,033$). Напротив, у больных ХГС с высокой гистологической активностью гепатита (ИГА 13-18) и признаками прогрессирующего фиброза (F3) индекс пролиферативной активности составил лишь 1,9 (0,8/4,1)%, что значимо ниже, чем при ХГС-ЦП ($p = 0,048$). Следует отметить, что индекс пролиферативной активности боль-

ных ХГВ, не достигших цирроза печени был достоверно выше, чем у больных ХГС, не достигших цирроза печени ($p = 0,016$)

при одинаково высокой гистологической активности гепатита (ИГА 13-18) в обеих группах.

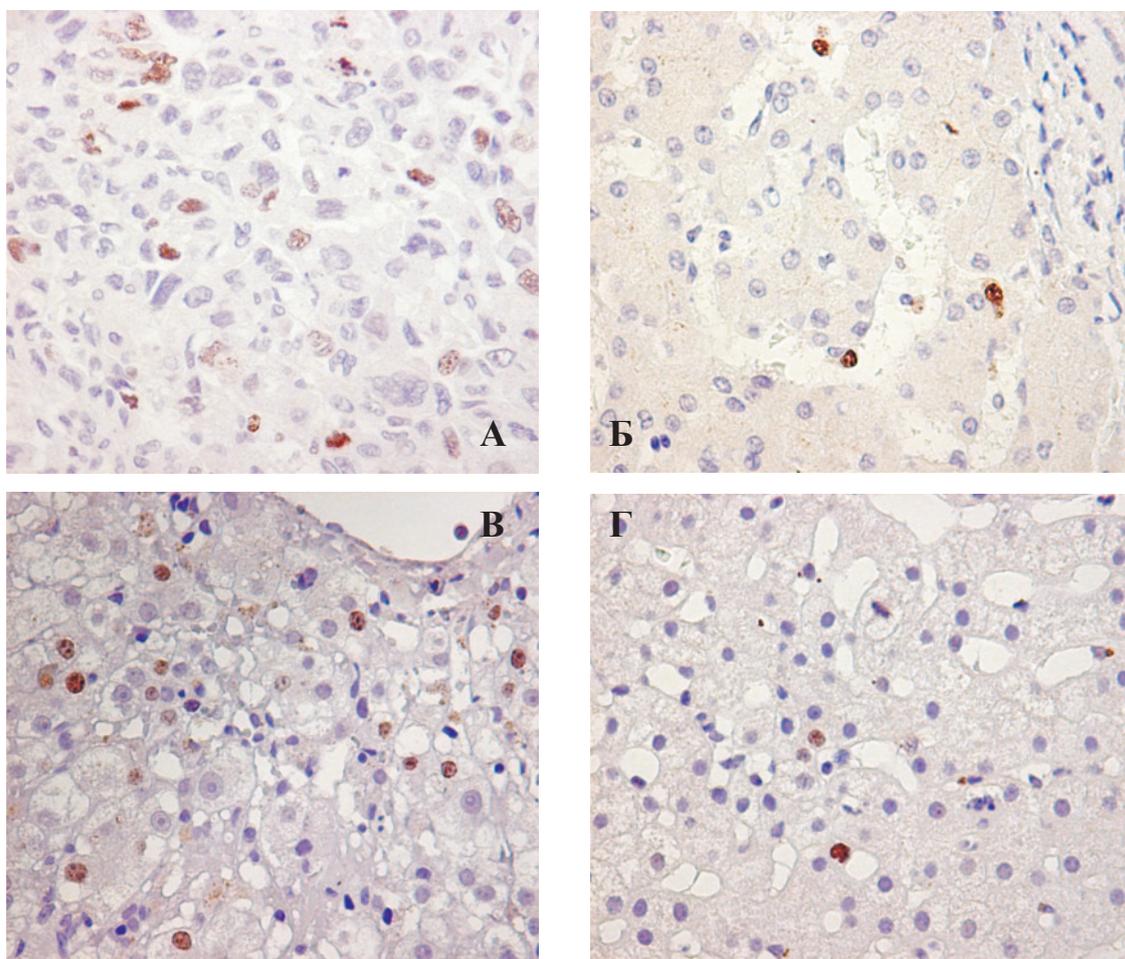


Рис. 1. Экспрессия Ki-67 в опухолевой ткани ГЦК на фоне ХГВ (А), в ткани печени при ХГВ-ЦП (Б), ХГВ без признаков цирроза (В), в контрольном образце (Г). Иммуногистохимическая реакция, DAB, x400

Индекс пролиферативной активности клеток опухолевой ткани больных ГЦК, развившейся на фоне ХГВ-ЦП, составил 12,7 (10,0/18,0)% и был достоверно выше, чем в ткани печени у больных ХГВ ($p = 0,032$) и ХГВ-ЦП ($p = 0,002$). Пролиферативная активность клеток опухолевой ткани больных ГЦК, развившейся на фоне цирротической стадии ХГС, составила 46,0 (39,0/56,0)% и была значимо выше, чем при ГЦК, развившейся на фоне цирротической стадии ХГВ ($p = 0,009$), а также достоверно выше, чем у больных ХГС ($p = 0,032$) и больных, умерших от ХГС-ЦП ($p = 0,003$).

Показатель пролиферативной активности при различных исходах хронического гепатита представлен на рис. 2.

При сравнении пролиферативной активности печёночных клеток больных цирротической стадией ХВГ, систематически употреблявших алкоголь, 3,9 (0,3/19,7)% и пациентов без систематического употребления алкоголя в анамнезе 1,5 (0,3/18,27)% статистически достоверных различий не получено ($p = 0,129$).

Во всех исследованных группах по сравнению с контрольной группой больных, умерших от соматических заболеваний, в которой медиана индекса пролиферативной активности составила 1,4 (0/2,8)%, наблюдалась более высокая пролиферативная активность гепатоцитов, но статистической достоверности различия достигли только с группами больных ГЦК на фоне ХГВ ($p = 0,008$), ГЦК на фоне ХГС ($p = 0,008$), ХГВ ($p = 0,008$) и ХГС-ЦП ($p = 0,03$).

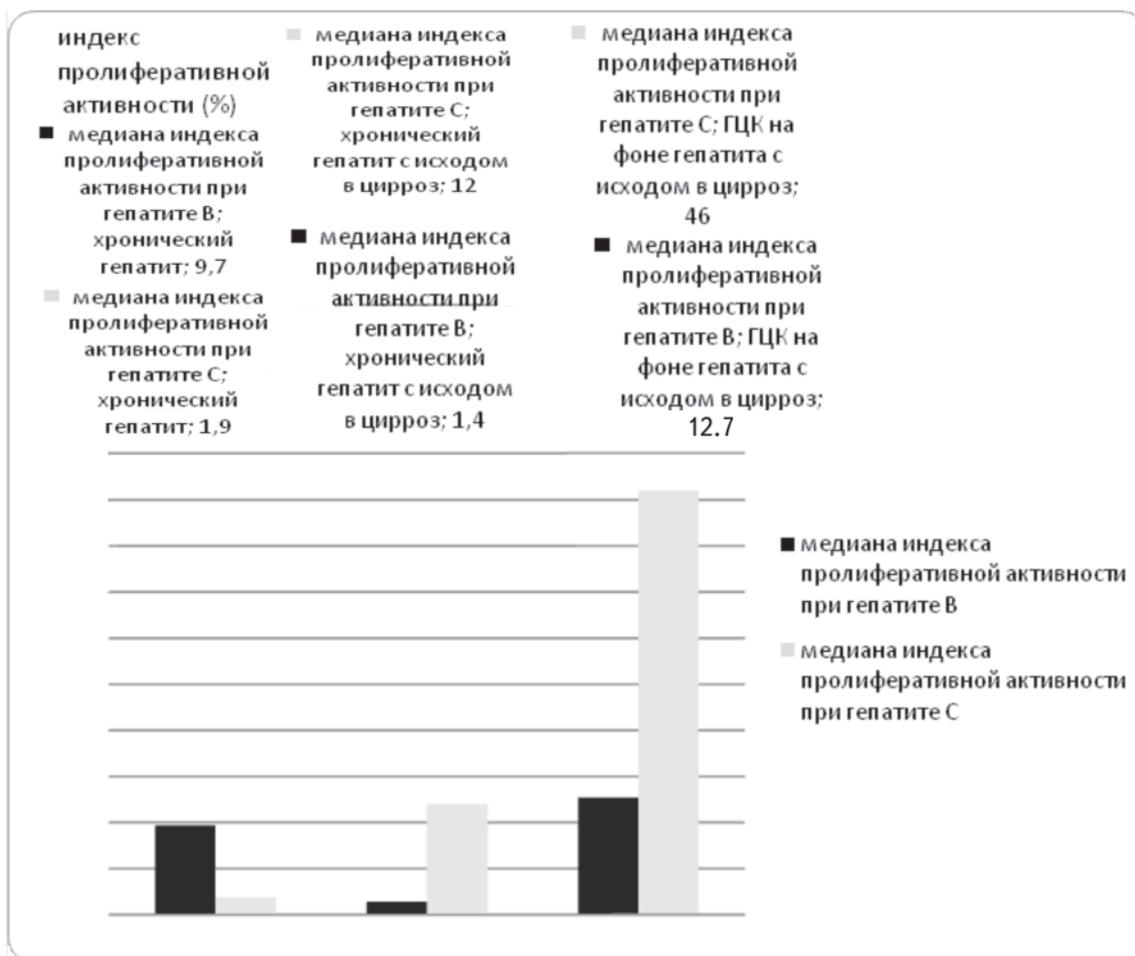


Рис. 2. Проллиферативная активность (по экспрессии Ki-67) гепатоцитов и клеток опухоли у больных хроническими гепатитами В и С при различных исходах патологического процесса (n = 47)

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами на ограниченной выборке (n = 35) данные свидетельствуют, что естественная (при отсутствии противовирусной терапии) прогрессия хронических гепатитов В,С и В+С до стадии цирротической трансформации с наступлением летального исхода пришлась на трудоспособный возраст (83% умерших моложе 60 лет), медиана – 49 лет. При этом медиана возраста умерших от ХГВ + С-ЦП (36 лет) была на 11 и 13 лет меньше умерших от ХГВ-ЦП и ХГС-ЦП соответственно. Полученные результаты не противоречат проведённым ранее исследованиям, демонстрирующим ассоциацию развития цирроза с микстинфицированием гепатотропными вирусами [2, 12, 5, 18, 4], и могут свидетельствовать о более быстром прогрессировании патологических процессов в печени у данной группы пациентов. Вероятно, на скорость прогрессирования процесса негативно по-

влияло и злоупотребление алкоголем, имевшееся в анамнезе у большинства умерших, и обратно коррелировавшее с возрастом. В многочисленных, выполненных ранее исследованиях, употребление алкоголя ассоциировалось как с прогрессированием гепатита, так и с наступлением летального исхода [15, 4, 11, 16], в том числе, возможно, и за счёт установленного недавно *in vitro* эффекта усиления репликативной активности вируса этанолом [13].

В данной выборке не было выявлено явного преобладания мужчин или женщин среди умерших от цирроза печени (46 и 54% соответственно), не было гендерных различий и в подгруппах по нозологии цирроза. Литературные сведения на эту тему противоречивы. Так, J.-F. Cadranetal [5], изучая факторы риска развития цирроза у 1166 HBsAg позитивных пациентов различных госпиталей Франции, значимой связи с полом не выявили, однако, при преобладании мужчин в целом среди инфицирован-

ных, женщин в группе пациентов с циррозом было больше. Сходные результаты были получены В.К. Parketal [14] и J.I. Weissbergetal [17]. Т. Poynardetal, в 2001 г. [15] у пациентов с хроническим гепатитом С выявили ассоциацию прогрессии заболевания до цирротической стадии с мужским полом. Наши данные свидетельствуют о практически равном распределении умерших от цирроза печени по половому признаку: при анализе медицинской документации всех умерших от хронических гепатитов моновирусной этиологии в цирротической стадии в Клинической инфекционной больнице им С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга за 2006–2009 гг., показано, что 52% умерших были мужского, а 48% – женского пола (исследование не представлено), что не противоречит результатам, полученным в представляемом исследовании.

В условиях физиологической нормы гепатоциты постоянно подвергаются обновлению посредством апоптоза с последующей элиминацией. Восстановление популяции гепатоцитов характеризуется повышением их пролиферативной активности и восстановлением внутриорганного гомеостаза. В условиях патологии уровень пролиферативной активности гепатоцитов при сохраненных механизмах регуляции теоретически должен соответствовать тяжести повреждения. Несоответствие уровня пролиферации гепатоцитов тяжести повреждения может свидетельствовать о нарушении регуляторных механизмов, что, с одной стороны, может приводить к нарушению функции органа, а с другой стороны, – к неконтролируемому клеточному росту, лежащему в основе развития гепатоцеллюлярной карциномы. Проллиферативная активность гепатоцитов при ХГВ, как было показано в предшествующих исследованиях [3], имеет достоверную тенденцию к возрастанию по мере увеличения повреждения в виде нарастания цитолиза и возрастания гистологической активности гепатита, достигая максимума на высоте повреждения (индекс пролиферативной активности коррелирует с ИГА). Цирротическая трансформация печени с декомпенсацией характеризуется крайне низкой пролиферативной активностью гепатоцитов. Максимальные значения индекса пролиферативной активности регистрируются в ткани ГЦК, развившейся на фоне цирротической стадии ХГВ [3]. Данные, полученные в обсуждаемой выборке, подтверждают такие закономерности, отражая относительную сохранность регенераторного потенциала печени на этапе хронического вирусного гепатита В в ответ на тяжелое повреждение. Снижение регене-

раторной способности печени при ХГВ-ЦП отражает нарушение регуляторных механизмов и при сохраняющемся высоком уровне повреждения (ИГА 13–18 баллов) ведёт к развитию печеночной недостаточности.

Обратные тенденции мы наблюдали при ХГС и ХГС-ЦП, когда выраженное повреждение печеночной ткани (ИГА 13–18 баллов) у больных ХГС вызывало низкую пролиферацию гепатоцитов, достоверно возрастающую на этапе ХГС-ЦП. Индекс пролиферативной активности гепатоцитов у больных ХГВ-ЦП был достоверно ниже, чем у больных ХГС-ЦП. Подобная разнонаправленность процессов требует детального изучения. Возможно, именно разница в характере пролиферативной активности при гепатитах В и С лежит в основе разной частоты хронизации, влияет на темп прогрессирования и частоту развития ГЦК. Следует, однако, отметить, что в более раннем исследовании, включавшем 40 больных ХГВ-ЦП и 17 больных ХГС-ЦП, не было выявлено различий в экспрессии Ki-67 в зависимости от этиологии цирроза [10], а пролиферативная активность увеличивалась с наступлением цирроза как при гепатите В, так и при гепатите С.

Согласно полученным нами данным у больных ГЦК как на фоне цирроза печени, ассоциированного как с вирусом гепатита С, так и с вирусом гепатита В, индекс пролиферативной активности опухолевой ткани резко возрастает, что вполне согласуется с данными литературы [8, 10]. Следует отметить, что в более «детализированном» морфологическом исследовании, выполненном J. Koskinas в 2005 г., показано, что в очагах опухолевой ткани экспрессия Ki-67 выше, чем в окружающей ткани печени, и индекс возрастает с увеличением степени злокачественности опухоли. Более того даже неопухолевая ткань у пациентов с циррозом вирусной этиологии и ГЦК экспрессировала достоверно больше Ki-67 (среднее – 10,18%), чем ткань печени больных циррозом без ГЦК (среднее – 5,5%) [10].

Статистически значимых отличий между пролиферативной активностью гепатоцитов у пациентов с циррозом печени, систематически употребляющих алкоголь (медиана – 3,9%) и пациентов без систематического употребления алкоголя (медиана – 1,5%) мы не выявили. Однако в исследовании регенераторной способности цирротически трансформированной печени, выполненном N. Horiguchi et al. в 2007 г. [7], установлено, что регенерация печени подавлена у пациентов, страдающих алкоголизмом. Аналогичные данные получены и в группах пациентов, не достигших цирротической стадии [6].

В контрольной группе больных, умерших от соматической патологии, выявлен низкий уровень пролиферативной активности (медиана – 1,4%, минимум – 0, максимум 2,8%), сходный с уровнем, наблюдаемым рядом других исследователей [8, 7].

Заключение. Пролиферация гепатоцитов, уровень которой отражает регенераторный потенциал печени, зависит от этиологии хронического вирусного гепатита (В или С) и стадии патологического процесса (хронический гепатит, цирроз печени или ГЦК). Различные показатели пролиферативной активности гепатоцитов у больных хроническим гепатитом и хроническим гепатитом с исходом в цирроз при различной этиологии процесса (вирус гепатита В или С) и одинаковом высоком уровне повреждения (ИГА 13–18 аллов) свидетельствуют о разных механизмах патогенеза хронической инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и С, и требуют проведения дальнейших исследований.

Список литературы

1. Диагностическая иммуногистохимия опухолей / под ред. Д.Ф. Глузмана. – К.: Морион, 2003. – 193 с.
2. Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. Биопсия печени: патоморфогенез хронического гепатита и цирроза. – М.: Изд-во РАМН, 2006. – 368 с.
3. Шапиро И.Я., Карев В.Е.. Гепатоцеллюлярная карцинома, ассоциированная с HBV. Особенности эпидемиологии, клиники и морфологии. Клеточно-молекулярные аспекты патогенеза и диагностики / под ред. А.В. Шаброва. – М.: Триада Лтд., 2007. – 167 с.
4. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet*. – 2006. – 368. – P. 938–945.
5. Cadranel J.-F., Lahmek P., Causse X. et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis – results of a nationwide survey // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2007. – Vol. 26, № 4. – P. 565–576.
6. Farinati F., Cardin R., D'Errico A. et al. Hepatocyte proliferative activity in chronic liver damage as assessed by the monoclonal antibody MIB1 Ki-67 in archival material: the role of etiology, disease activity, iron, and lipid peroxidation // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1468–1475.
7. Horiguchi N., Ishac E.J.N., Gao B. Liver regeneration is suppressed in alcoholic cirrhosis: Correlation with decreased STAT3 activation // *Alcohol*. – 2007. – Vol. 41(4). – P. 271–280.
8. Kaita K.D.E., Pettigrew N., Minuk G.Y. Hepatic regeneration in humans with various liver disease as assessed by Ki-67 staining of formalin-fixed paraffin embedded liver tissue // *Liver*. – 1997. – Vol. 17, №1. – P. 13–16.
9. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1, № 5. – P. 431–435.
10. Koskinas J., Petraki K., Kavantzias N. et al. Hepatic expression of the proliferative marker Ki-67 and p53 protein in HBV or HCV cirrhosis in relation to dysplastic liver cell changes and hepatocellular carcinoma // *Viral Hepatitis*. – 2005. – №12(6). – P. 635–641.
11. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption // *Hepatology*. – 2008. – №48. – P. 200–207.
12. Mathurin P., Thibault V., Kadidja K. et al. Replication status and histological features of patients with triple (B,C,D) and dual (B,C) hepatic infection // *Viral Hepatitis*. – 2000. – Vol. 7. – P. 15–22.
13. McCartney E.M., Semendric L., Helbig K.J. et al. Alcohol metabolism increases the replication of hepatitis C virus and attenuates the antiviral action of interferon // *J. of Infect Dis.* – 2008. – Vol. 198(12). – P. 1766–1775.
14. Park B.K., Park Y.N., Ahn S.H. et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage // *Gastroenterol and Hepatol*. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 383–388.
15. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34(5). – P. 730–739.
16. Prasad L., Spicher V.M., Negro F., Rickenbach M., Zwahlen M. Little evidence that hepatitis C virus leads to a higher risk of mortality in the absence of cirrhosis and excess alcohol intake: the Swiss hepatitis C cohort study // *Viral Hepatitis*. – 2009. – Vol. 16(9). – P. 644–649.
17. Weissberg J.I., Andres L.L., Smith C.I. et al. Survival in chronic hepatitis B: an analysis of 379 patients // *Ann. Intern. Med.* – 1984. – Vol. 101, № 1. – P. 613–616.
18. Zarski J.P., Bohn B., Bastie A. et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28, № 1. – P. 27–33.

Рецензенты:

Горячева Л.Г., д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург;

Романцов М.Г., д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова, руководитель отдела координации медико-биологических исследований научно-технологической фармацевтической фирмы «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург.

УДК 616.5 – 002 – 056. 43 – 053. 2 (571. 63)

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Пак Т.В., Осин А.Я.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Владивосток, e-mail: paktv04@mail.ru

Проведён анализ результатов исследования факторов риска, возрастных особенностей течения и комплексной терапии у детей и подростков с atopическим дерматитом в Приморском крае с применением минеральной воды. Наиболее значимыми факторами риска развития atopического дерматита являлись отягощённая наследственность по линии матери, гестозы, искусственное вскармливание, пищевая аллергия. При детской форме atopического дерматита чаще регистрировали распространённое поражение средней тяжести течения, при подростковой форме atopического дерматита – ограниченное поражение, лёгкое течение заболевания. Дополнение минеральной воды к базисной терапии повышало эффективность лечения.

Ключевые слова: Атопический дерматит, дети, подростки

FEATURES OF DEVELOPMENT, COURSE AND THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF PRYMORYE REGION

Park T.V., Osin A.Y.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: paktv04@mail.ru

The analysis of the results investigation of risk factors, age course features and complex therapy with mineral water application was carried out in children and adolescents with atopical dermatitis in Prymorye Region. The most significant risk factors of atopical dermatitis development were maternal burdened heredity, gestosis, artificial breeding, alimentary allergy. Diffused affection and middle heaviness course were recorded more often in children from, local affection and mild disease course – in adolescent form of atopical dermatitis. Mineral water addition to basic therapy raised its efficacy.

Keywords: atopical dermatitis, children, adolescents

Актуальность исследования. Атопический дерматит (АтД) в настоящее время является одной из ведущих проблем современной педиатрии. Это обусловлено его распространённостью среди детского населения, сложностью диагностики и недостаточно эффективными методами терапии. В последние годы отмечен неуклонный рост заболеваемости АтД и тенденции к его более тяжёлому течению [1, 2, 3]. Не последнюю роль в формировании, развитии и течении АтД играют региональные условия Приморского края и неблагоприятные факторы внешнесредового и эндогенного характера, что придаёт своеобразный колорит заболеванию [3]. В связи с этим подход к лечению АтД должен быть системным и комплексным, охватывающим все патогенетические звенья патологического процесса [4]. Применяемые для лечения АтД лекарственные средства не всегда обладают выраженным эффектом и могут оказывать побочное влияние на организм ребёнка. Ввиду высокого уровня алергизации детей возникают затруднения в применении медикаментозных препаратов. В связи с этим всё большее внимание уделяется поиску и внедрению в практику новых немедикаментозных и безопасных методов терапии АтД. При этом бальнеотерапия является одним из перспективных методов лечения особенно детей и подростков с АтД,

страдающих поражением желудочно-кишечного тракта [2].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении факторов риска возникновения АтД и возрастных особенностей его течения, разработке комплексного подхода к лекарственной терапии в сочетании с применением минеральной воды курорта «Шмаковка» и оценке её эффективности у детей и подростков в Приморском крае.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 92 пациента, страдающих АтД в возрасте от 3-х до 18 лет, мальчиков было 42 (45,6 ± 5,2%), девочек 50 (54,3 ± 5,2%). Из них в возрасте от 3-х до 12 лет – 53 (58 ± 5,4%), с 12 по 18 лет – 39 (42 ± 5,2%). Группу контроля составили 80 здоровых детей того же возраста и пола. В зависимости от характера лечения пациенты были разделены на основную группу (базисная терапия и бальнеолечение) и группу сравнения (базисное лечение без бальнеотерапии). Основная группа включала 40 (43,5 ± 5,1%) пациентов, а группа сравнения – 52 (56,5 ± 5,1%).

В соответствии с современной классификацией у них были выделены детская и подростковая возрастные формы. Стадии развития заболевания включали начальную 34 (37 ± 5,1%), выраженных проявлений 22 (24 ± 4,5%), ремиссию 36 (39 ± 5,2%). По распространённости кожного процесса делили на диффузный, распространённый, ограниченный. Тяжесть течения заболевания было лёгким у 36 (39 ± 5,2%), среднетяжёлым 44 (48 ± 5,4%), тяжёлым 12 (13 ± 3,5%). По клинико-этиологическим рас-

смагивались варианты с преобладанием пищевой, клещевой, грибковой, пыльцевой [1].

В настоящей работе были использованы классические клинические методы обследования детей и подростков по органам и системам. Для оценки тяжести использовалась система SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Было изучено 86 факторов риска развития АтД, анализ которых проводился с подсчетом частоты признаков в основной (P_1) и контрольной (P_2) группах и вычислением коэффициентов относительного (ОР) и атрибутивного риска (АР) каждого изучаемого признака в соответствии с рекомендациями ВОЗ (г. Женева, 1984). Для диагностики уровня сенсибилизации использовался метод специфического аллергологического тестирования. Метод базисного лечения включал применение антигистаминных, мембраностабилизирующих препаратов, глюкокортикоидных средств, витаминов группы В, по показаниям – иммунологические препараты, антибиотики. Для осуществления пероральной бальнеотерапии АтД использовалась минеральная вода курорта «Шмаковка» Приморского края, которая по физико-химическим свойствам относится к числу углекислых (CO_2 растворённый 2,6–3,2 г/л, CO_2 общий 3,4–5,1 г/л), кремнистых (52–89 мг/л), слабоминерализованных (от 1,5 до 2,1 г/л), гидрокарбонатных (HCO_3^- 99 экв. %), магниевых-кальциевых (соответственно 20–35 экв. % и 52–68 экв. %), слабощелочных (рН 5,5–5,8), холодных (Т 7,5–8,0 С) минеральных вод. Собственная технология пероральной бальнеотерапии основывалась на принципе оптимального терапевтического режима. Необходимое количество минеральной воды рассчитывалась по массе тела (МТ) пациента на момент назначения и составило 2 мл/кг МТ на приём, кратность приёма составила 2–3 раза в сутки, курс лечения продолжался 10–21 день. Минеральная вода температурой 38–40 °С принималась за 30 минут до еды. Продолжительность курса лечения зависит от тяжести заболевания: 10–12 дней при лёгком течении, 12–18 дней при среднетяжёлом и 18–21 день при тяжёлом течении АтД.

Эффективность комплексной терапии определялась на основе результатов клинического обследования пациентов с акцентом на оценку кожных покровов по «SCORAD» – системе. Использовался показатель терапевтической эффективности (СПТЭ). Отдалённые результаты эффективности терапии оценивали по величине индекса соотношения продолжительности ремиссии и обострения (дни) по следующей формуле: $R/O = Tr/To$, где R – ремиссия, O – обострение, а Tr – продолжительность ремиссии в днях и To – продолжительность обострения в днях за период наблюдения в один год. Для оценки медико-социальной эффективности пероральной бальнеотерапии АтД определяли показатели обращаемости в поликлинику по поводу основного заболевания (в случаях и днях болезни), госпитализации (в случаях и днях), временной утраты трудоспособности (ВУТ) родителей по листкам временной нетрудоспособности и медицинским справкам (в случаях и днях) при наблюдении за основной группой и группой сравнения в течение 12 месяцев по окончании курса лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Из общего числа медико-социальных параметров (86), характеризующих состояние здоровья детей, больных АтД, было выбрано 9 признаков, имеющих достоверные

различия в сравниваемых группах. Наиболее значимыми факторами риска развития АтД являются отягощённый анамнез по линии матери, гестоз, искусственное вскармливание, пищевая аллергия (ОР 2,6–3,6; АР 61,5–72,2%). К факторам повышенного риска относятся отягощённый анамнез по линии отца, ранний токсикоз, асфиксия, заболевания желудочно-кишечного тракта, высокий индекс инфекционных заболеваний (относительный риск 1,6–2,2; атрибутивный риск 37,5–54,5%). Вклад таких показателей, как угроза прерывания беременности, смешанное вскармливание, был наименее значимым в развитии АтД.

Результаты изучения возрастных особенностей АтД у детей в Приморском крае показали их различия. У больных с детской формой АтД чаще регистрировали распространённое поражение (53,3%), среднетяжёлое течение (41,6%) и клинико-этиологический вариант с преобладанием пищевой аллергии (46,3%). Реже отмечалось ограниченное поражение (39,1%), тяжёлое течение (41,3%) АтД и вариант с пыльцевой аллергией (25,0%). В отдельных случаях определялось диффузное поражение (7%), лёгкое течение (15,5%). Поражение кожных покровов занимало наибольшую площадь в стадию выраженных поражений (85%), при диффузном поражении кожного покрова (более 60%) и тяжёлом течении (около 40%). Наибольшей интенсивностью отличались эритема, отёк/папула, экссудация/корки, а в меньшей степени проявлялись лихенификация и сухость кожных покровов. Наиболее типичной локализацией кожного процесса являлись области подколенных ямок (у 64% больных), локтевых сгибов (у 54% детей), бёдер (более 50% больных). Поражения лица, голеней, предплечий и кистей встречались реже. Величины индексов SCORAD выявлялись в стадию выраженных изменений, при диффузном процессе и тяжёлом течении, меньшие – при распространённом процессе и среднетяжёлом течении, а наименьшие величины в стадию ремиссии при ограниченном процессе и лёгком течении.

У пациентов с подростковой формой АтД чаще регистрировали ограниченное поражение (у 50%), лёгкое течение с преобладанием пищевой аллергии. Реже (у 25–30% больных) регистрировали распространённое поражение, среднетяжёлое течение и сенсибилизацию к пыльцевым и другим аллергенам. В отдельных случаях отмечались диффузное поражение (76,9%), тяжёлое течение (14,5%) и сенсибилизация к клещевым аллергенам (18%). Патологическое поражение кожных покровов занимало наибольшую площадь в ста-

дию выраженных изменений (73%), при диффузном поражении (84,1%) и тяжёлом течении (72,1%). При этом наибольшей интенсивностью отличались отёк/папула, экссудация/корки, а в меньшей степени проявлялись лихенификация и сухость кожных покровов. Более выраженные жалобы на зуд и на нарушение сна также предъявлялись в период выраженных проявлений при диффузном поражении и тяжёлом течении. При распространённом процессе и среднетяжёлом течении субъективные симптомы были менее выражены. Наиболее типичной локализацией у обследованных пациентов с подростковой формой АгД кожного процесса являлись области локтевых сгибов (86,2%), подколенных ямок (78,1%), лица (68,8%), бёдер (61,2%) и голеней (54,8%). Поражение предплечий и кистей встречалось реже (32,6 и 29,1%). Индексы SCORAD отличались наибольшими значениями в стадию выраженных изменений, при диффузном процессе и тяжёлом течении, а наименьшими величинами в стадию ремиссии при ограниченном процессе и лёгком течении.

На основании анализа анамнеза и специфического аллергологического тестирования была проведена оценка уровня сенсибилизации к аллергенам и выделены клинико-этиологические варианты атопического дерматита, связанные с сенсибилизацией к пищевым, пыльцевым, клещевым и прочим аллергенам. У больных детской формой АгД пищевая аллергия отмечалась в $47,2 \pm 5,9\%$ случаях. У пациентов с подростковой формой составляла в $39,3 \pm 9,2\%$ случаях. АгД, обусловленный пыльцевой сенсибилизацией, был выявлен у $25,0 \pm 5,1\%$ детей, больных детской формой АгД и у $21,4 \pm 7,8\%$ пациентов с подростковой формой. Обострения, связанные с клещевой сенсибилизацией, наблюдались у 8 ($16,7 \pm 4,4\%$) детей с детской формой АгД, и у 4 ($17,9 \pm 7,4\%$) больных с подростковой формой. АгД, связанный с другими аллергенами, был выявлен у $11,1 \pm 3,7\%$ детей с детской формой и у $21,4 \pm 7,7\%$ пациентов с подростковой формой.

У обследованных основной группы и группы сравнения сравнительный анализ индексов SCORAD до лечения показал их величины, равные $42,5 \pm 4,3$ балла и $38,6 \pm 3,9$ балла без достоверных различий ($p > 0,5$). После лечения была отмечена положительная динамика изучаемых параметров и составляла соответственно $17,41 \pm ,8$ и $36,0 \pm 3,2$ балла с различием в 2,1 раза ($p < 0,01$). Величины СПТЭ в исследуемых группах после лечения составляли $3,4 \pm 0,2$ усл. ед. и $2,1 \pm 0,1$ усл. ед., отличаясь в 1,6 раза ($p < 0,001$). Величины индекса соответствия Р/О в основной груп-

пе составили $10,2 \pm 0,9$ и в группе сравнения – $4,9 \pm 0,4$, достоверно различаясь в 2,1 раза ($p < 0,001$). Проведённые исследования медико-социальной эффективности основной группы позволили определить положительное её значение в комплексном лечении детей и подростков с АгД. В основной группе пациентов по сравнению с группой сравнения показатели обращаемости по основному заболеванию снижались на $22,4–31,0\%$ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в случаях и днях болезни, госпитализации на $15,8–16,9\%$ ($p < 0,01$, $p < 0,01$) в случаях и днях болезни, ВУТ по листкам временной нетрудоспособности – на $18,6–20,1\%$ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) по числу случаев и количеству дней трудопотерь, ВУТ по медицинским справкам – на $22,4–23,6\%$ ($p < 0,01$, $p < 0,01$) по числу случаев и количеству дней трудопотерь.

Таким образом, проведённые исследования позволили выявить и разработать шкалу риска, включающую девять важнейших факторов развития АгД у детей и подростков. Установлены особенности клинического течения АгД у больных с детской и подростковой формами заболевания в Приморском крае. У больных с детской формой АгД чаще регистрировали распространённое поражение, среднетяжёлое течение, а у пациентов с подростковой формой – ограниченное поражение, лёгкое течение. Оценка уровня сенсибилизации к аллергенам показала, что наибольшей интенсивностью отличались пробы с пыльцевыми и пищевыми аллергенами. Базисную терапию АгД у детей и подростков целесообразно дополнять бальнеотерапией для повышения эффективности лечения.

Список литературы

1. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 52–57.
2. Атопический дерматит у детей: Диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа / Б.С. Баранов, В.А. Коганова, В.А. Ревякина и др. – М., 2001. – С. 25–30.
3. Ревякина В.А., Агафонов А.С. Атопический дерматит у детей // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 57–61.
4. Смолкина Ю.Г., Чебуркин А.А., Ревякина В.А. Механизмы развития атопического дерматита у детей. Обзор литературы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 3. – С. 25–29.

Рецензенты:

Мирошниченко В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Владивосток;

Ишпахтин Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Владивосток.

УДК [613.6:676.51:658.382]:612.6-055.2(045)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИЦ ОБОЕПЕЧАТНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Пичугина Н.Н., Елисеев Ю.Ю.

*ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,
e-mail: pichugina03@yandex.ru*

Представлена комплексная гигиеническая характеристика условий труда женщин, работающих на производстве бумажных обоев. Определены ведущие неблагоприятные факторы производственной среды. Проведена оценка тяжести и напряженности трудового процесса.

Ключевые слова: условия труда, производство обоев

THE HYGIENIC CHARACTERISTIC OF WORKING CONDITIONS OF WORKING WOMEN OF WALLPAPER MANUFACTURES

Pichugina N.N., Eliseev Y.Y.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: pichugina03@yandex.ru

The article gives the complex sanitary characteristic of working conditions of women involved in wallpaper production. The author describes the main adverse factories of working environment. The estimation of weight and intensity of labor process is spent.

Keywords: working conditions, wallpaper production

Одной из приоритетных проблем охраны здоровья является сохранение здоровья трудоспособного населения России, которое вызывает особую тревогу в связи со значительным его ухудшением за последние годы [1]. Особенно актуально рассмотрение влияния комплекса факторов производственной среды на здоровье женщин [2–4]. Социальная значимость исследований по гигиене труда женщин определяется необходимостью сохранения здоровья работниц и их потомства и, как следствие, воздействия на демографическую ситуацию в целом [5–6]. На сегодняшний день в целлюлозно-бумажном производстве удельный вес работниц, подвергающихся воздействию вредных факторов производственной среды, достигает 37,7% [7].

Целью исследования явилась гигиеническая оценка условий труда работниц обоепечатного производства по специальностям машинист раскатного автомата «Элита» и колорист.

Материал и методы исследования

В исследованиях приняли участие 206 женщин-работниц обоечного производства города Саратова в возрасте от 20 до 49 лет. Было сформировано две группы наблюдения. В первую группу вошли работницы по специальности машинисты раскатных автоматов «Элита», являющихся основным технологическим оборудованием обоечных цехов. Вторую группу составили работницы краскоцеха по специальности – колорист обоепечатного производства.

Для решения поставленных задач в работе использован комплекс санитарно-гигиенических и статистических методов исследования.

Для определения интенсивности воздействия производственных факторов на организм проводилось измерение параметров микроклимата на различных участках цеха производства обоев в соответствии с СанПиН 2.2.4.548–96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений». Уровни шума и общей вибрации на рабочих местах определялись с помощью прибора ВШВ-003 М-2. Уровни естественной и искусственной освещенности определяли при помощи пульсметра-люксметра «ТКА-ПМК». Изучение химического состава воздуха рабочей зоны проводилось в соответствии с ГН 2.2.5.1313–03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». Измерению и последующей оценке подлежали концентрации химических веществ и пыли в воздухе рабочей зоны.

Распределение рабочего времени женщин изучалось методом хронометражных наблюдений. Целью хронометража стали изучение структуры затрат рабочего времени за смену и оценка тяжести и напряженности труда. При этом учитывались характер выполняемых трудовых операций в течение смены, продолжительность контакта с вредными производственными факторами, величина дистанции, пройденной за смену. Расстояние, пройденное рабочим в течение смены по вертикали и горизонтали, определяли по показаниям шагомера.

Классификацию условий труда по показателям вредности и опасности производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса проводили в соответствии с Р.2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». При дифференцированной оценке воздействия производственных факторов на работающих женщин учитывались положения, изложенные в СанПиН 2.2.0.555–96 «Гигиенические требования к условиям труда женщин».

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе работы установлено, что одним из ведущих вредных производственных факторов на производстве бумажных обоев является неблагоприятный микроклимат. На рабочих местах машинистов раскатных автоматов температура воздуха в различные периоды года на 1,2–2,8 °С превышала рекомендуемые величины. Относительная влажность воздуха составляла в среднем $63,5 \pm 0,8\%$ и $69,1 \pm 0,8\%$ в летний и зимний периоды года соответственно. Скорость движения воздуха не превышала 0,4 м/с. Рассчитывалось среднесменное значение ТНС-индекса (термическая нагрузка среды) По данному значению (25,5 °С) класс условий труда характеризуется как 3-й класс 1-й степени.

На рабочих местах колористов температура воздуха превышала установленные нормативы на 1,0–2,4 °С. Значения относительной влажности и скорость движения воздуха находились в пределах нормы. Величина ТНС-индекса составила 25,2 °С, что характеризует условия труда женщин-колористов по показателям микроклимата в целом как 3-1 класс 1-й степени.

В рабочей зоне машинистов, обслуживающих раскатные автоматы, выявлены превышения нормативных уровней шума в октавных полосах 250, 500, 1000 и 2000 Гц на 5, 13, 9 и 7 дБ соответственно и по шкале А на 10 дБ. Класс условий труда – 3.2.

Измерение уровней виброскорости в подавляющем большинстве случаев не превышало ПДУ и находилось в пределах 80–93 дБ. Класс условий труда по показателю вибрации можно квалифицировать как 2-й (допустимый). В рабочей зоне колористов уровни шума и виброскорости находились в пределах установленных нормативов.

В результате изучения основных параметров освещенности зарегистрирован неудовлетворительный световой режим в цехах производства бумажных обоев и краскоцехе. Коэффициент естественного освещения на рабочих местах раскатных автоматов и непосредственно в зоне замешивания красок составил $0,54 \pm 0,02$ и $0,63 \pm 0,03\%$ соответственно. Уровень искусственной освещенности на рабочих местах женщин-машинистов в зависимости от этапа прохождения обойного полотна через раскатный автомат колебался от 115 до 200 лк, что позволило охарактеризовать класс условий труда по фактору «освещение» как класс 3.1. Уровень освещенности в краскоцехе составлял от 105 до 220 лк, что также позволило охарактеризовать условия труда как 3-й класс 1-й степени.

Уровень концентрации пыли на рабочих местах составил $10,3 \pm 0,9$ и $11,9 \pm 0,8$ мг/м³

в краскоцехе и обойных цехах соответственно, что позволило отнести условия труда по данному показателю к классу 3.1.

Наряду с пылью в воздушную среду цехов поступали вещества, используемые или образующиеся в ходе технологического процесса производства обоев. Установлено превышение допустимых концентраций масляного аэрозоля в 74% случаев в цехах по производству обоев и в 58% случаев в краскоцехе. Согласно гигиеническим критериям оценки и классификации условий труда по «химическому фактору» труд машиниста раскатного автомата характеризовался как 3-й класс 1-й степени. В воздухе рабочей зоны колористов регистрировались вещества, выделяющиеся при изготовлении и смешении красок (уайт-спирит, толуол, этилацетат), концентрации которых в 15% случаев превышали установленные нормативы. Таким образом, труд колориста по химическому фактору можно оценить как 3.1.

Содержание пыли в воздухе рабочей зоны машинистов превышало ПДК в 1,5 раза, что позволило отнести условия труда к классу 3.1. По химическому составу исследуемая пыль представляла смесь органических веществ, и основная масса пылевых частиц имела мелкую дисперсность. Содержание пыли в воздухе краскоцеха находилось в пределах нормы.

Хронометражные исследования показали, что труд женщин-машинистов характеризуется монотонностью, сенсорными, физическими нагрузками. Плотность рабочего дня составила 90,6%; выполнение основных производственных операций (заправка рулонов, контроль наличия брака, сьем рулонов и укладка) – 80%. Ручные операции, требующие физических усилий, занимали 31% от общего времени рабочей смены. К таким операциям относились сьем и укладка рулонов на стоящую рядом с автоматом (на расстоянии 0,7 м) тележку.

За рабочую смену в среднем машинист снимает и укладывает 2200–2400 рулонов обоев. Таким образом, за смену общая масса поднимаемого и перемещаемого груза составляла в среднем $1683,9 \pm 21,1$ кг.

Выполнение основных профессиональных функций в рабочей позе «стоя» занимало 81,9% от общего времени смены. Более 2000 раз в смену осуществлялись вынужденные наклоны корпуса (более 30°). Технологические паузы в бюджете общего времени занимали 3,5% (ожидание заправки бумаги, заполнение документации). Непроизводственные отвлечения – 2,9%. Класс условий труда машиниста по тяжести категорирован как класс 3.2 (вредный 2-й степени).

Сенсорные нагрузки работниц обусловлены длительностью сосредоточенного наблюдения, составляющей 51,3% времени смены. Эмоциональные нагрузки определяются ответственностью за функциональное качество производимой продукции (отсутствие брака бумаги, несовпадение рисунка, расхождение по цвету на обойном полотне), исправление которых влечет за собой дополнительные усилия со стороны коллектива.

К неизбежным неблагоприятным факторам работы машиниста следует отнести монотонность, связанную с выполнением от 3 до 5 простых задач или повторяющихся операций продолжительностью 10–15 секунд. Монотонность производственной обстановки (слежение за качеством рисунка обойного полотна) достигает 51,3% времени процесса производства. Активные действия составляют 35,8%, что укладывается в рамки гигиенических нормативов.

Режим труда работниц – машинистов раскатных автоматов характеризовался нерегулярным чередованием смен работы, в том числе, в ночное время. Специфической особенностью труда на обойном производстве является неустойчивость графиков работы. При оценке напряженности труд определен как 3-й класс 2-й степени.

По результатам хронометражных исследований плотность рабочего дня женщин-колористов составляет 90,5%. При этом выполнение основных производственных операций (контроль совпадения рисунка, изготовление красок) занимает 77,6% от времени рабочей смены. Ручные операции, требующие физических усилий (смешивание основных компонентов краски), занимали 64,4%.

За рабочую смену колорист при помощи ковша объемом 0,75 л осуществляет забор основных компонентов для изготовления краски и наполнение емкостей объемом 15 л. Общая масса поднимаемого перемещаемого груза за смену составила $815,5 \pm 4,9$ кг.

Выполнение основных профессиональных операций в позе «стоя» занимало 83,9% от общего времени смены. Более 1200 раз в смену осуществлялись вынужденные наклоны корпуса (более 30°). Технологические паузы в бюджете общего времени занимали 6,6% (заполнение документации). Непроизводственные отвлечения – 3,1%. Таким образом, класс условий труда колориста по тяжести категорировали как класс 3.1 (вредный 1-й степени).

Эмоциональные нагрузки работниц-колористов определяются ответственностью за функциональное качество производимой

продукции (расхождение по цвету изготавливаемой краски с эталоном), исправление которых влечет за собой дополнительные усилия со стороны коллектива.

Режим труда колористов характеризовался чередованием смен. При оценке напряженности труд определен как 3-й класс 1-й степени.

Заключение. Условия трудовой деятельности работниц обоепечатного производства характеризовались воздействием на организм комплекса неблагоприятных производственных факторов, ведущими из которых являлись нагревающий микроклимат, производственный шум, содержание вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны, длительное пребывание в рабочей позе «стоя».

Условия труда женщин-машинистов раскатных автоматов по показателям вредности и опасности, тяжести и напряженности трудового процесса относятся к 3-му классу 2-й степени, женщин-колористов обоепечатного производства – к 3-му классу 1-й степени.

Список литературы

1. Онищенко Г.Г. Состояние условий труда и профессиональной заболеваемости работников Российской Федерации // Гигиена и санитария. – 2009. – №1. – С. 29–33.
2. Волкова З.А. Актуальные вопросы охраны труда женщин / З.А. Волкова, И.В. Низяева // Гигиена и санитария. – 1999. – №6. – С. 27–31.
3. Селюжицкий Г.В. Гигиена труда в целлюлозно-бумажной промышленности / Г.В. Селюжицкий, А.М. Гарбуз, Н.П. Кандыбор и др. – М.: Лесная промышленность, 1989. – 216 с.
4. Гребенева О.В. Индивидуальные особенности профессиональной адаптации женщин, занятых в промышленности / О.В. Гребенева, Е.А. Балаева // Гигиена и санитария. – 2007. – №1. – С. 39–42.
5. Денисов Э.И. Медицина труда. – М.: Медицина, 2002. – 140 с.
6. Кравцова И.Г. Гигиеническая оценка репродуктивного здоровья женщин и факторов, его определяющих // Экология детства : социальные и медицинские проблемы: материалы Всероссийской конф. – СПб., 1994. – С. 79–81.
7. Амиров Н.Х. Современные проблемы медицинского наблюдения за работающими в неблагоприятных условиях труда / Н.Х. Амиров, З.М. Берхеева, Э.З. Якупов, Р.В. Гарипова, Н. Н. Мазитова, О.А. Иштерякова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Т. 84, №5. – С. 386–387.

Рецензенты:

Трубецков А.Д., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГУН «Саратовский научно-исследовательский институт сельской гигиены» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека, г. Саратов;

Луцевич И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.

УДК 612.67

ЛОКАЛЬНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ СДВИГИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПОЛЛЮТАНТОВ В КОНТЕКСТЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ: АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ

¹Прощаев К.И., ²Ильницкий А.Н., ¹Павлова Т.В., ¹Башук В.В., ¹Павлова Л.А.,
¹Совенко Г.Н., ¹Чижова М.А.

¹Белгородский государственный университет, Белгород, e-mail: prashchayeu@yandex.ru;
²ГУЗ «Новополоцкая центральная городская больница», Новополоцк, e-mail: a-ilmitski@yandex.ru

К настоящему времени накоплено значительное количество данных, касающихся не только общебиологических аспектов нейроиммуноэндокринологии, но и частных вопросов – состояния нейроиммуноэндокринной регуляции при отдельных нозологических формах, а также в рамках органов и систем органов. Вместе с тем в дальнейшей разработке нуждается целый ряд прикладных разделов, например, влияние на систему межклеточной сигнализации экзогенных вредных факторов. Одним из наиболее распространенных негативных экзогенных факторов является курение. В статье представлен обзор по проблеме влияния курения на нейроиммуноэндокринную систему.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, курение, поллютанты, преждевременное старение

LOCAL AND SYSTEMIC NEUROIMMUNOENDOKRINNYE SHIFTS UNDER THE INFLUENCE OF POLLUTANTS IN THE CONTEXT OF PREMATURE AGING: ANALYSIS OF PROBLEMS

¹Prashchayeu K.I., ²Ilmitski A.N., ¹Pavlova T.V., ¹Bashuk V.V., ¹Pavlova L.A.,
¹Sovenko G.N., ¹Chizhova M.A.

¹Belgorod State University, Belgorod, e-mail: prashchayeu@yandex.ru;
²Novopolotsk central city hospital, Novapoltsk, e-mail: a-ilmitski@yandex.ru

To date, accumulated a significant amount of data concerning not only the general biological aspects of neuroimmunoenocrinology but private matters – neuroimmunoenocrinology state regulation in individual nosological forms as well as in organs and organ systems. However, in the further development requires a series of applied sections for example the impact on the system of intracellular signaling of endogenous factors. One of the most common negative factors is smoking. An overview on the influence of smoking on the neuroendocrine system.

Keywords: neuroimmunoenocrinology, smoking, pollutants, premature aging

В настоящей статье мы представляем литературный научный обзор и собственный взгляд на проблему локальных и системных сдвигов в нейроиммуноэндокринной системе под влиянием поллютантов в контексте преждевременного старения населения.

Как известно, одним из главных поставщиков поллютантов является курение. Курение является одной из самых частых причин смерти, которую человек в силах предотвратить. Между тем в мире ежегодно табак уносит около 3 млн человеческих жизней. Курение четко связано с развитием рака легких, эмфиземы, хронического бронхита, стенокардии, инсульта, вызывает внезапную смерть, аневризму аорты и заболевания периферических сосудов, а также другую серьезную патологию внутренних органов. В сигаретном дыме находятся главные внешние поллютанты, которые отрицательно действуют абсолютно на все системы организма, вызывая в нем такие сдвиги, которые сходны с процессами преждевременного старения. Напри-

мер, сигаретный дым усиливает активность эластазы нейтрофилов, способствуя этим образованию неполноценного эластина. In vitro сигаретный дым блокирует поперечные связи в эластине. Хроническая ишемия дермы, вероятно, способствует повреждению эластических волокон, а также уменьшает синтез коллагена, что ведет к преждевременному старению и образованию морщин на лице. Эти изменения в эластических волокнах подобны изменениям, происходящим от воздействия солнечных лучей, с той лишь разницей, что у курильщиков они затрагивают сетчатый слой дермы, а не сосочковый.

В Международной классификации болезней X пересмотра курение определяется как «умственное и поведенческое расстройство, обусловленное использованием психоактивных соединений». Процесс формирования никотиновой зависимости может быть разделен на четыре стадии, в основе классификации находится количество выкуриваемых сигарет:

1-я стадия – эпизодическое курение, которое характеризуется выкуриванием 5–10 сигарет в неделю;

2-я стадия – ежедневное выкуривание более 5 сигарет, знаменует собой сформировавшуюся никотиновую зависимость;

3-я стадия – систематическое курение с умеренной степенью никотиновой зависимости, характеризуется увеличивающейся потребностью в курении, нарастанием количества выкуриваемых сигарет, стремлением к более крепкой никотиновой продукции;

4-я стадия – выраженная никотиновая зависимость с формированием болезней, ассоциированных с курением – хроническая обструктивная болезнь легких, разные формы ишемической болезни сердца, онкологическая патология.

Следует отметить, что клиницистам достаточно хорошо известно негативное воздействие курения на сердечно-сосудистую систему и высокий его вклад в развитие кардиальной патологии [1]. С позиций нейроиммуноэндокринологии этот вопрос все еще нуждается в уточнении.

Нейроиммуноэндокринология – это наука, которая возникла в начале XXI века, основанная на современных представлениях о том, что клетки трех основных регуляторных систем организма – нервной, иммунной и эндокринной – синтезируют идентичные сигнальные молекулы, которые обеспечивают межклеточные взаимодействия [1]. К таким молекулам относят пептидные гормоны, биогенные амины, полиненасыщенные жирные кислоты и прочие. Морфологическим субстратом такой общей регуляторной системы является нейроиммуноэндокринная система, в состав которой входят хорошо известная APUD-система, нейроны и иммунокомпетентные клетки. К настоящему времени накоплено значительное количество данных, касающихся не только общепатологических аспектов нейроиммуноэндокринологии, но и частных вопросов – состояния нейроиммуноэндокринной регуляции при отдельных нозологических формах, а также в рамках органов и систем органов. Вместе с тем в дальнейшей разработке нуждается целый ряд прикладных разделов, например, влияние на систему межклеточной сигнализации экзогенных вредных факторов. Дело в том, что, с одной стороны, накоплено достаточное количество фактов, свидетельствующих об их негативном вкладе на состояние межклеточной сигнализации, с другой – все еще делом будущего является выявление того, какие дозы и продолжительность действия экзогенных поллютантов влияют на сигнальные механизмы регуляции гоме-

остаза, какие именно компоненты загрязняющих факторов имеют те или иные эффекты. Несомненно, что одним из наиболее распространенных негативных экзогенных факторов является курение. Проблема влияния курения на нейроиммуноэндокринную систему вообще, а также в зависимости от стадии фактически не изучена. Этот пробел, с нашей точки зрения, в некоторой степени восполнит настоящий обзор.

Сигнальные молекулы, являющиеся объектом воздействия компонентов табачного дыма, расцениваются как важные предикторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Например, молекулы адгезии ICAM-I, VCAM-I, P-селектин и E-селектин являются независимыми факторами риска развития атеросклероза и ассоциированной с ним сердечно-сосудистой патологии. На донологическом этапе выявлена однозначная статистически достоверная зависимость между уровнем растворимых форм молекул адгезии и курением, индексом массы тела, артериальным давлением, холестерином липопротеинов низкой плотности и общим холестерином. При этом наибольшее патогенетическое значение в последующем развитии сердечно-сосудистой патологии у здоровых лиц имеет повышенное содержание растворимых форм ICAM-I и E-селектина [5]. Здесь важна роль экзогенных факторов, особенно курения [2], которое, кроме того, вызывает увеличение в сыворотке крови уровней ряда других сигнальных молекул, таких как С-реактивный белок, фибриноген, гомоцистеин, креатинин, холестерин липопротеинов низкой плотности, аполипопротеин А-1 [7]. Курение является мощным фактором риска коронарной болезни сердца и атеросклероза, поскольку индуцирует агрегацию тромбоцитов и оксидативный стресс [6].

Под влиянием курения происходит увеличение количества CD4+ лейкоцитов, при этом CD4 + CD45RO + CD69 + Т-лимфоциты и CD4 + CD45RO + Т-лимфоциты являются наиболее чувствительными к длительному интенсивному курению и могут расцениваться как биомаркеры активного табакопотребления [8]. У курильщиков отмечается более высокое количество моноцитов и лейкоцитов. При никотиновой зависимости отмечается увеличение абсолютного количества активированных (CD16+/CD64+) моноцитов и (CD16+/CD14+) макрофагов и более высокое количество неактивированных моноцитов по сравнению с сопоставимыми группами некурящих лиц. При умеренном курении наблюдаются активация системы моноцитов и увеличение их адгезивной способности по отношению к эндо-

телию [9]. Сигаретный дым состоит из многих компонентов, в том числе р-бензперена, который ингибирует митогенный цикл Т-клеток, снижает продукцию антиатерогенного IL-2 [10].

Негативные последствия курения можно разделить на локальные (полость рта, воздухопроводящие пути и легкие) и системные.

Изучена экспрессия ICAM-I и S-селектина у курящих и некурящих пациентов в тканях десен. В то время как повышение общей концентрации этих сигнальных молекул на фоне курения является достоверно установленным фактом, то локальные изменения их синтеза пока изучены недостаточно. Была взята биопсия тканей десны у пациентов, страдающих периодонтитом, при этом одни (первая группа) курили, другие (вторая группа) не являлись потребителями табака. Выявлено, что при периодонтите концентрация сигнальных молекул в пораженных воспалением тканях была выше у пациентов второй группы; степень экспрессии ICAM-I и S-селектина в очагах воспаления не отличалась у пациентов первой и второй групп. На основании полученных данных авторы исследования делают вывод о том, что повышение экспрессии сигнальных молекул адгезии при курении происходит в большей степени на системном уровне по сравнению с тканями десен [4].

Под влиянием сигаретного дыма формируется хроническое воспаление верхних дыхательных путей, при этом у 20 % здоровых курильщиков могут иметь место явления нарушения бронхиальной проводимости, при этом повышается локальная концентрация провоспалительных цитокинов [6]. При воздействии компонентами табачного дыма на здоровые дыхательные пути в них развивается повышенная активность нейтрофилов и провоспалительные изменения, маркерами которых являются IL-6, IL-1 β , IL-6, -8, -10, -12, ICAM-I и VCAM-I, TNF- α . Вместе с тем известно, что на фоне курения не происходит повышения уровней маркеров локальной легочной активации моноцитов (неоптерин) и нейтрофилов (нейтрофильная эластаза) [10].

Важно отметить, что локальное повышение концентрации провоспалительных цитокинов происходит, в том числе, при пассивном курении [8].

Изучен воспалительный ответ эпителиальных клеток периферических воздухопроводящих путей 22 курильщиков в сравнении с 17 лицами, которые никогда не курили. Определялись уровни ICAM-I и IL-8. Выявлено, что на фоне курения отмечается повышение уровней этих сигнальных молекул, при этом их содержание увеличи-

валось пропорционально стажу курения. Состояние иммунного ответа клеток эпителия крупных бронхов в плане содержания провоспалительных сигнальных молекул у курильщиков и некурящих испытуемых в значительной степени не отличалось, выявлена достоверная взаимосвязь между курением, содержанием ICAM-I и IL-8 именно в мелких дыхательных путях [8].

В экспериментальных исследованиях на кроликах показано влияние никотина на синтез провоспалительных сигнальных молекул NF- κ B и ICAM-I. Кролики были разделены на две группы – «некурящая» контрольная и «курящая» опытная, при этом она разделена на две подгруппы по продолжительности курения соответственно 1 и 3 месяца. Выявлено, что процент клеток с содержанием ядерного NF- κ B в группе воздействия никотином был значительно выше по сравнению с особями группы контроля. Экспрессия ICAM-I в достоверной степени была выше на 3-м месяце курения по сравнению с кроликами, подвергавшимися воздействию никотина на протяжении 1 месяца. В целом экспрессия ICAM-I клетками крупных бронхов и мелкими бронхоальвеолярными образованиями была в достоверной степени более высокой в опытной группе. Таким образом, повышение синтеза сигнальных молекул хронического воспаления в связи с курением продолжительностью от 1 до 3 месяцев может приводить к провоспалительным изменениям на всех участках бронхиального дерева [9].

Выявлена разница между курящими и некурящими лицами в плане аккумуляции в легочных сосудах молекул адгезии, в частности, ICAM-I. Исследование заключалось в изучении биоптатов из стенки легочных сосудов, полученных при торакохирургическом вмешательстве. Выявлено, что степень концентрации является дозозависимой, влияние оказывает также продолжительность курения [9].

В биоптатах бронхиальной стенки бывших курильщиков при прекращении курения на протяжении 13 лет, страдающих хроническим бронхитом, имелось повышение количество макрофагов, IL-2R-позитивных клеток, ICAM-I-позитивных сосудов, увеличено было также количество E-селектина. Также отмечена повышенная концентрация нейтрофилов, TNF- α [3].

Стимуляция сигаретным дымом макрофагов вызывает усиление экспрессии TNF- α , что вносит значимый патогенетический вклад в развитие эмфиземы легких [10]. В легочном эпителии сигаретный дым вызывает экспрессию TNF- α , IL-1 β , IL-8 [3].

У курильщиков с легочной патологией отмечается более высокая концентрация провоспалительных цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха, в частности, это относится к IL-1 β , IL-6, -8, -10, а также TNF- α [3]. Выявлено, что локальное повышение концентрации ICAM-1 в бронхиальном дереве происходит под влиянием курения, но на уровень этой сигнальной молекулы не влияют такие экзогенные вредности, как керамическая и соляная пыль [9].

Обсуждая вопрос влияния других экзогенных экологических факторов на состояние локальной нейроиммуноэндокринной регуляции, следует заметить их немаловажное провоспалительное значение. Важными являются факторы загрязнения окружающей среды промышленными поллютантами и автомобильными выбросами, в частности, мелкодисперсная пыль, черный уголь, сульфаты. Специалисты Мичиганского университета (США) изучали взаимосвязь между содержанием этих компонентов в окружающем воздухе в городе Бостоне и уровнями ICAM-1, VCAM-1, фактора Виллибрандта. Выявлено, что степень загрязнения окружающей среды достоверно взаимосвязана с повышенным уровнем сигнальных молекул хронического иммунного воспаления. Особую статистическую значимость приобрела зависимость между высоким содержанием VCAM-1 и отсутствием в анамнезе приема статинов, курение, а также наличие сахарного диабета второго типа [9].

Известно, что поллютанты воздействуют не только на дыхательные пути, но и активируют системные воспалительные реакции. Это подтверждают исследования иммунных реакций у активных и пассивных курильщиков. Выявлено, что у пассивных курильщиков по сравнению с абсолютно некурящими лицами имеются достоверные изменения в системе лейкоцитов: увеличено содержание гранулоцитов, лимфоцитов, Т-клеток, а также отмечено достоверное повышение уровня растворимых молекул адгезии и иммуноглобулинов – Ig M и Ig G. При вдыхании отходов деятельности дизельного мотора и окислов азота выявлены аналогичные изменения иммунной деятельности.

Таким образом, указанное направление – воздействие поллютантов на дыха-

тельную и иммунную систему, является перспективным и актуальным в условиях высокого распространения пассивного курения и ухудшения экологической ситуации в контексте изучения проблемы преждевременного старения населения [2].

Список литературы

1. Пальцев М.А., Кветной И.И. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2006. – 384 с.
2. Bergmann S, Siekmeier R, Mix C, Jaross W. Even moderate cigarette smoking influences the pattern of circulating monocytes and the concentration of sICAM-1. *Respir Physiol.* – 1996 Dec. – №114(3). – P. 269-75.
3. Demirjian L, Abboud RT, Li H, Duronio V. Acute effect of cigarette smoke on TNF-alpha release by macrophages mediated through the erk1/2 pathway. *Biochim Biophys Acta.* – 2006 Jun. – №1762(6). – P. 592-7. Epub 2006 May
4. Fraser HS, Palmer RM, Wilson RF, Coward PY, Scott DA. Elevated systemic concentrations of soluble ICAM-1 (sICAM) are not reflected in the gingival crevicular fluid of smokers with periodontitis // *J Dent Res.* – 2001 Jul. – №80(7). – P. 1643-7.
5. Miller EA, Pankow JS, Millikan RC, Bray MS, Ballantyne CM, Bell DA, Heiss G, Li R. Glutathione-S-transferase genotypes, smoking, and their association with markers of inflammation, hemostasis, and endothelial function: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Atherosclerosis.* – 2003 Dec. – №171(2). – P. 265-72.
6. Ozguner F, Koyu A, Cesur G. Active smoking causes oxidative stress and decreases blood melatonin levels. *Toxicol Ind Health.* – 2005 Mar. – №21(1-2). – P. 21-6.
7. Palmer RM, Stapleton JA, Sutherland G, Coward PY, Wilson RF, Scott DA. Effect of nicotine replacement and quitting smoking on circulating adhesion molecule profiles (sICAM-1, sCD44v5, sCD44v6). *Eur J Clin Invest.* – 2002 Nov. – №32(11). – P. 852-7.
8. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtoshi T, Ito K, Satoh M, Okada Y, Yamasawa F, Umeda A. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2000 May. – №278(5). – P. L906-13.
9. Ueno H, Pradhan S, Schlessel D. Nicotine enhances human vascular endothelial cell expression of ICAM-1 and VCAM-1 via protein kinase C, p38 mitogen-activated protein kinase, NF-kappaB, and AP-1 // *Cardiovasc Toxicol.* – 2006. – №6(1). – P. 39-50.
10. Wang Y, Wang L, Ai X. Nicotine could augment adhesion molecule expression in human endothelial cells through macrophages secreting TNF-alpha, IL-1beta. *Int Immunopharmacol.* – 2004 Dec. – №15 4(13). – P. 1675-86.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Трясучев П.М., д.м.н., профессор-консультант поликлиники ОАО «Полимир» концерна «Белнефтегаз», г. Новополюцк.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Сависько А.А., Батюшин М.М., Лебеденко А.А., Семерник О.Е.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,

Ростов-на-Дону, e-mail: leb.rost@rambler.ru

В рамках популяционно-генетического исследования было обследовано 147 семей с детьми, страдающими бронхиальной астмой. Для статистической обработки результатов исследования использованы методы корреляционного и регрессионного анализа, а также специального популяционно-генетического анализа; для построения моделей прогнозирования – двухфакторный и многофакторный регрессионный анализ с построением уравнений регрессии. В результате анализа были получены уравнения регрессии для прогнозирования генотипических значений утренней и вечерней ПСВ, а также варибельности ПСВ. Они могут быть использованы при медико-генетическом консультировании, а также проведении популяционных скрининговых программ, направленных на прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, прогнозирование

FORECASTING OF RISK OF DEVELOPMENT OF THE UNCONTROLLABLE CURRENT OF THE BRONCHIAL ASTHMA AT CHILDREN

Savisko A., Batyushin M., Lebedenko A., Semernik O.

Rostov State Medical University, Rostov-Don, e-mail: leb.rost@rambler.ru

As part of the population-genetic studies have been examined 147 families with children suffering from bronchial asthma. For statistical processing of results of research methods, were used correlation and regression analysis, as well as special population-genetic analysis to build predictive models in two – and multivariate regression analysis with the construction of regression equations. As a result of the analysis were obtained by the regression equation for predicting the genotypic values of morning and evening PEF, and PEF variability. They can be used for medical and genetic counseling, as well as population screening programs aimed at predicting the risk of uncontrolled development of bronchial asthma in children.

Keywords: bronchial asthma, prognosis

Бронхиальная астма (БА) – это мультифакторное заболевание, формируемое совокупностью генетических и средовых факторов [6]. Большое значение в качестве фактора, предрасполагающего к развитию БА, имеет неблагоприятная наследственность по atopическим заболеваниям. При этом во всех существующих моделях прогнозирования фактор наследственной отягощенности имеет качественную характеристику, не позволяющую объективно оценить вклад наследственности в прогнозирование развития atopического заболевания у ребенка. Поэтому поиск критериев количественной оценки влияния наследственной предрасположенности позволит модернизировать и дополнить модели прогнозирования, повысить точность и достоверность прогноза. Наиболее информативными для выявления факторов риска развития неконтролируемого течения БА являются популяционные и семейные исследования, которые наряду с молекулярно-генетическим анализом получили широкое распространение в последнее десятилетие. Нами была предложена методика оценки генотипических значений параметров ды-

хательной функции ребенка на основании фенотипических показателей его родителей. Данная модель прогнозирования имеет преимущества перед существующими методами оценки наследственной предрасположенности [6], поскольку позволяет количественно оценить генотипический риск развития неконтролируемого течения БА.

Целью исследования явилось формирование системы прогнозирования риска развития неконтролируемого течения БА, направленное на повышение точности прогноза и оптимизацию противовоспалительной терапии за счет привлечения данных о генетической детерминации показателей функции внешнего дыхания у детей.

Материалы и методы исследования

В рамках популяционно-генетического исследования нами были обследованы 147 детей в возрасте от 8 до 15 лет с установленным диагнозом БА, а также 294 их кровных родственника 1-й степени родства. Средний возраст больных составлял $12,9 \pm 3,1$ лет. В группе обследованных преобладали мальчики – 96 человек (65,3%), девочек было – 51 (34,7%).

Комплекс обследований включал в себя опрос и изучение данных медицинской документации, анализ антропометрических данных, а также пиковой скоро-

сти выдоха (ПСВ) утром, ПСВ вечером и вариабельности ПСВ. Анализировались такие факторы риска, как наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, пищевая и лекарственная аллергия), частота ОРИ, отягощенная по атопии наследственность по материнской и отцовской линии, наличие животных в доме, курение и экологическое неблагополучие жилища.

Статистическая обработка проводилась с помощью набора прикладных программ «MicrosoftOffice 2000Pro» forWindows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (MicrosoftOffice 97 Professional, 1997). Также для статистического анализа применялась компьютерная программа «STATISTICA 6.0». Анализ включал в себя определение средних арифметических величин, коэффициентов корреляции. В исследовании был использован однофакторный и множественный линейный регрессионный анализ, а также логистический регрессионный анализ [7]. Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции определялась по критерию Стьюдента – *t*. Достоверным считался результат при *t* > 2, при котором *p* < 0,05. Достоверность коэффициента регрессии определялась по критерию *F*. Достоверным считался результат при *p* < 0,05 [3,4]. Определение генотипических значений признаков осуществлялось по определенному алгоритму. Сначала определялся коэффициент наследуемости (*h*²) корреляционным методом путём удвоения коэффициента корреляции по изучаемому признаку в паре родитель-потомок [1]:

$$h^2 = 2 \cdot r_{p-n}$$

где *r*_{*p-n*} – коэффициент корреляции в группе родитель – потомок.

Для большинства изученных в работе признаков

Таблица 1

Коэффициенты наследуемости для показателей, оказывающих влияние на течение бронхиальной астмы

Показатель	<i>h</i> ²
ПСВ утром	0,37
ПСВ вечером	0,61
Вариабельность ПСВ	0,55
ИН 1	0,22
ИН2/ИН1	0,18
ИМТ	0,78
Площадь поверхности тела	0,36
Окружность грудной клетки	0,61

*h*² были нами ранее рассчитаны (табл. 1).

Расчёт генотипических значений признаков проводился с помощью математических моделей прогнозирования. Эти модели позволяют рассчитать генотипические уровни факторов риска пробанда по данным фенотипических уровней факторов риска его кровных родственников [2]. В основу моделей положены уравнения регрессии генотипического отклонения пробанда на фенотипические отклонения его родственников и собственное фенотипическое отклонение [1]. Фенотипическое отклонение от среднепопуляционной величины признака (М) у обследованного (О) определяется по формуле:

$$X_O = \Phi_O - M,$$

где *X*_О – фенотипическое отклонение; Φ_O – фенотипическая величина признака у обследованного О; *M* – среднепопуляционная величина признака.

Генотипическое отклонение от среднепопуляционной величины признака (М) у обследованного (О) определяется по формуле:

$$X_1 = \Gamma_O - M, \quad (A)$$

где *X*₁ – генотипическое отклонение; Γ_O – генотипическая величина признака у обследованного О; *M* – среднепопуляционная величина признака.

Таким образом определить Γ_O можно, преобразовав формулу (А):

$$\Gamma_O = X_1 + M.$$

Известно 59 комбинаций расчёта *X*₁, охватывающих большинство вариантов семейного генеалогического анализа. Данные комбинации оценок являются классическими и доказали свою биологическую значимость в селекционных исследованиях, методы их расчёта, а также данные об эффективности различных комбинаций освещены в научной литературе [1, 2].

В исследовании нами использована комбинация расчёта *X*₁ на основании собственных данных, данных отца и матери (*P* + *O* + *M*):

$$X_1 = \frac{h^2 \cdot (2 - h^2) \cdot X_P + h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_O + h^2 \cdot (1 - h^2) \cdot X_M}{2 - h^4},$$

где *h*² – коэффициент наследуемости изучаемого признака, *X*_{*p*}, *X*_О и *X*_{*M*} – фенотипические отклонения признака от среднепопуляционной величины у пробанда, его отца и матери.

Нами оценивались генотипические значения таких параметров, как ПСВ утром и вечером, а также вариабельность ПСВ.

Для построения моделей прогнозирования использован двухфакторный анализ с построением уравнений регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе факторов риска было отмечено, что сопутствующие аллергические заболевания отмечались у 101 человека, {атопический дерматит – у 41 человека (27,9%), аллергический ринит – 101(68,7%), крапивница – 18 (12,2%), пищевая аллергия – 42 (28,6), лекарственная аллергия – 16 (10,9%)}. Наличие отягощенного атопического анамнеза наблюдалось у 111 детей, (75,5%). Такой фактор риска, как табакокурение присутствует в 56 (38,1%) семьях.

При анализе данных пикфлоуметрии было установлено, что ПСВ утром составила в среднем 92,7 ± 3,1%, ПСВ вечером – 91,3 ± 5,1%, а вариабельность ПСВ – 8,18 ± 3,5%.

В ходе популяционно-генетического исследования было выявлено 103 ребенка с неконтролируемым течением бронхиальной астмы и 47 детей с контролируемым. С целью оценки степени влияния генотипической составляющей факторов ри-

ска на течение бронхиальной астмы применялся логистический регрессионный анализ. По данным Ребровой О.Ю. [4], логит-преобразование позволяет вместо значений признака (P), определенных на интервале $[0; 1]$ перейти к интервалу $[-\infty; +\infty]$. Вследствие этого возрастает чувствительность данной функции к изменению прогностического признака.

В ходе анализа были построены уравнения логистической регрессии, с помощью которых представляется возможным определить логит-преобразование признака (вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы):

$$-\ln(P) = \ln [P/(1 - P)],$$

где P – признак.

При анализе влияния фактора риска на риск развития неконтролируемого течения заболевания была выявлена статистическая

$$BA = \exp(36,12 - 0,38x)/[1 + \exp(36,12 - 0,38x)],$$

где x – Гп ПСВ утром, ($p < 0,00001$).

$$BA = \exp(13,88 - 0,14x)/[1 + \exp(13,88 - 0,14x)],$$

где x – Гп ПСВ вечером, ($p < 0,00001$).

$$BA = \exp(3,17 - 0,57x)/[1 + \exp(3,17 - 0,57x)],$$

где x – Гп варибельности ПСВ, ($p < 0,00001$)

Уравнения логистической регрессии дают возможность количественно определять возможный риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы при известной величине фактора риска, который в нашем случае колеблется от 0 до 100%.

При проведении корреляционного анализа также была выявлена достоверная зависимость между течением бронхиальной астмы и такими показателями, как ПСВ ребенка вечером, утром и варибельностью ПСВ (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты корреляции фенотипических показателей, используемых для прогнозирования течения бронхиальной астмы

Показатели	R	P
ПСВ ребенка утром, %	0,46	< 0,001
ПСВ ребенка вечером, %	0,32	< 0,001
Варибельность ПСВ, %	-0,57	< 0,001
ИН1, ед.	-0,02	> 0,05
ИН2/ИН1, ед.	0,13	> 0,05

достоверность ($p < 0,001$) в отношении Гп ПСВ утром, Гп ПСВ вечером и Гп варибельности ПСВ (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции генотипических показателей, используемых для прогнозирования течения бронхиальной астмы

Показатели, %	R	P
Гп ПСВ утром	0,44	< 0,001
Гп ПСВ вечером	0,31	< 0,001
Гп варибельности ПСВ	-0,60	< 0,001

Для полученных показателей были разработаны уравнения логистической регрессии:

Вероятность неконтролируемого течения

Вероятность неконтролируемого течения

Вероятность неконтролируемого течения

Так, между значениями утренней ПСВ ребенка и контролируемым течением заболевания выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,46$, $p < 0,001$). Такой же силы и направленности существует взаимосвязь между вечерней ПСВ и течением болезни ($r = 0,32$, $p < 0,001$). Обратная корреляционная зависимость подтверждена для значений варибельности ПСВ ($r = -0,57$, $p < 0,001$). Полученные результаты подтверждают важную роль ежедневного мониторинга ПСВ как инструмента оценки стабильности состояния пациента с бронхиальной астмой.

Учитывая известный факт о том, что у многих пациентов обострение заболевания чаще отмечается в ночное время, нами была проверена возможность привлечения в качестве фактора риска одних из наиболее значимых показателей оценки вегетативного статуса и вегетативной реактивности – индекса напряжения миокарда (ИН1 и ИН2/ИН1). Однако полученные результаты не выявили достоверной корреляционной зависимости между этими показателями и течением заболевания (см. табл. 3). Таким образом, из полученных результатов следует, что использовать эти показатели в качестве оценки возможного риска неконтролируемого течения заболевания нецелесообразно.

тролируемого течения заболевания нецелесообразно.

Для показателей (утренняя и вечерняя ПСВ, вариабельность ПСВ) с достоверными значениями корреляционной зависимо-

сти с течением бронхиальной астмы были построены уравнения логистической регрессии:

Вероятность неконтролируемого течения

$$BA = \exp(-16,04 + 0,18x)/(1 + \exp(-16,04+0,18x)),$$

где x – ПСВ ребенка утром, ($p < 0,0001$).

Вероятность неконтролируемого течения

$$BA = \exp(-9,25 + 0,09x)/(1 + \exp(-9,25 + 0,09x)),$$

где x – ПСВ ребенка вечером, ($p < 0,0001$).

Вероятность неконтролируемого течения

$$BA = \exp(1,73 - 30,48x)/(1 + \exp(1,73 - 30,48 x)),$$

где x – вариабельность ПСВ ребенка, ($p < 0,0001$)

Формулы расчета величин риска позволяют определить риск возможного развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы, выраженный в процентах, при помощи как генотипических факторов риска, так и фенотипических данных.

Заключение. Популяционно-генетический и генеалогический анализ позволили нам выработать критерии количественной оценки наследственной отягощенности по риску развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы, которые выражаются генотипическими значениями ПСВ утром, ПСВ вечером, вариабельности ПСВ. Эти критерии в профилактической пульмонологии (аллергологии) позволят усовершенствовать программы прогнозирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы. Соотношение наследственного и средового фактора является основным в разработке новой стратегии профилактики и лечения БА.

Разработанная методика оценки риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы может быть использована в качестве дополнения к существующей системе прогнозирования и направлена на оптимизацию её функционирования.

Список литературы

1. Лепер П.Р., Никоро З.С. Генетико-математические основы оценки племенных качеств животных. – Новосибирск: Наука, 1966. – 140 с.
2. Медико-генетическое прогнозирование в кардиологии / Н.В. Михайлов, Д.В. Сафонов, С.В. Шлык, В.П. Терентьев. – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 1996. – 67 с.
3. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / пер. с англ. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
5. Терентьев В.П., Батюшин М.М., Михайлов Н.В. Медико-генетическое прогнозирование и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – Ростов-на-Д: РГМУ, 1999. – 29 с.
6. Генетика бронхиальной астмы / М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова, А.Н. Цой, Н.Г. Бердникова. – М.: Атмосфера, 2010. – 78 с.
7. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА., 2002. – 266 с.

Рецензенты:

Соколов О.Ю., д.м.н, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону;

Тараканов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой скорой и неотложной помощи ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Ростов-на-Дону.

ПРОТИВОРЕЧИВОСТЬ ПОНЯТИЙ «ЭКЗОДЕРМА» И «ЭНДОДЕРМА» В УЧЕБНИКАХ БОТАНИКИ И ПУТИ ЕЁ ПРЕОДОЛЕНИЯ

¹Соконова Л.И., ²Соломонова Е.В., ³Трусов Н.А.

¹ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва, e-mail: sozonovalara@mail.ru;

²ГОУ ВПО «Московский государственный университет прикладной биотехнологии», Москва, e-mail: solomonova_k@mail.ru;

³Учреждение Российской академии наук Главный ботанический сад им. Н.В. Цицина РАН, Москва, e-mail: n-trusov@mail.ru

В статье обсуждаются тенденции рассмотрения экзодермы и эндодермы как тканей и как анатомо-топографических зон органа, проявляющиеся в учебниках ботаники, которые изучаются в российских вузах. Для устранения противоречий при анализе и описании кортекса авторы предлагают ввести топографические понятия «экзокортекс», «мезокортекс» и «эндокортекс», квалифицировать экзодерму и эндодерму как ткани растений, проводить анализ и описание срезов по предложенному авторами плану.

Ключевые слова: экзодерма, эндодерма, кортекс

THE CONTRADICTIONARY CONCEPTS «EKZODERM» AND «ENDODERM» IN THE TEXTBOOKS OF BOTANY AND THE WAYS TO OVERCOME IT

¹Sozonova L.I., ²Solomonova E.V., ³Trusov N.A.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: sozonovalara@mail.ru;

²Moscow State University of Applied Biotechnology, Moscow, e-mail: solomonova_k@mail.ru;

³Main Botanical Garden named after N.V. Tsitsin, Moscow, e-mail: n-trusov@mail.ru

The tendencies of examination of ekzoderm and endoderm as cloths and as organs anatomical-topographical zones, that are manifested in botany textbooks, which use in Russian Institutes of Higher Education, are discussed in the article. The authors propose to introduce for eliminating the contradictions with analysis and description of «korteks» topographic concepts «ekzokorteks», «mezkokorteks» and «endokorteks», to qualify the ectoderm and endoderm as the cloths of plants, to conduct analysis and description of shear through the proposed by the authors plan.

Keywords: ekzoderm, endoderm, korteks

Отечественные вузовские курсы ботаники, программы которых весьма близки, обязательно включают материал о закономерностях внутреннего строения вегетативных органов растений, о разнообразии анатомии органов у растений различных таксонов. При обучении ряду специальностей (биология, агрономия, фармация и др.) одной из задач курса ботаники является выработка у студентов навыков самостоятельного анализа срезов вегетативных органов на лабораторных занятиях.

Излагая теоретический материал по анатомии вегетативных органов растений, преподаватель, в частности, должен давать представления об эндодерме и экзодерме. Трудность заключается в том, что названные понятия трактуются в учебной ботанической литературе неоднозначно.

Целью настоящей работы явился анализ соответствующих (объясняющих термины «экзодерма» и «эндодерма») глав учебников ботаники, используемых в отечественных вузах. Всего было проанализировано 15 учебников разных авторов, изданных в разные годы, предназначенных

студентам различных специальностей. В настоящей статье в качестве примеров, отражающих выявленные тенденции в интерпретации рассматриваемых понятий, приводятся учебники для биологических [3, 4], сельскохозяйственных [1] и медицинских специальностей [6], а также общеизвестный и авторитетный учебник ботаники, подготовленный на основе учебника Э. Страбургера с соавторами – П. Зитте с соавторами [2], который в отношении адресации может считаться универсальным.

Нами установлено, что в трактовке экзодермы и эндодермы просматриваются две тенденции.

Часть авторов склонны рассматривать эндодерму и экзодерму как особые ткани растений, слагающие слои первичной коры [2, 4].

Другая точка зрения заключается в том, что экзодерма и эндодерма считаются анатомо-топографическими зонами органа.

Немалую роль в существовании последней трактовки экзодермы и эндодермы играют универсальные части слов: экзо- и эндо-. Экзо- (от греч. eho – вне, снаружи) и эндо- (от греч. endon – внутри) – части сложных

слов, соответственно означающие: внешний, наружный, указывающий на связь с внешней средой, и внутренний [5]. Всё это позволяет утверждать, что слои первичной коры, расположенные между экзодермой и эндодермой, можно именовать мезодермой. Мезо- (от греч. *mesos* – средний, промежуточный) – часть сложных слов, означающая: занимающий среднее, промежуточное положение или характеризующийся средней, умеренной величиной [5]. Дерма – от греч. *derma* – кожа [5].

И.И. Андреева и Л.С. Родман [1], рассматривая классификацию растительных тканей и характеризуя их группы, экзодерму и эндодерму в числе тканей не называют. Описывая строение корня, они разделяют первичную кору на экзодерму, мезодерму и эндодерму, никак их не квалифицируя. Упоминается также и экзодерма стебля, по выражению авторов, представленная колленхимой. Таким образом, экзодерма и эндодерма явно трактуются как топографические зоны органов.

Зачастую авторы, придерживающиеся указанной (второй) точки зрения, при описании анатомических препаратов не называют ткани, составляющие топографические зоны экзодерму, мезодерму и эндодерму, а описывают клетки (например: клетки мезодермы крупные, тонкостенные и пр.).

К сказанному выше следует добавить, что авторы учебников не всегда последовательно и чётко придерживаются одной из перечисленных точек зрения. Например, Л.И. Лотова [4] и Т.И. Серебрякова с соавт. [3] именуют экзодерму тканью и относят её к покровным тканям. Эндодерма же тканью определённно не называется. При характеристике сразу описываются признаки её клеток и местоположение на срезах вегетативных органов. П. Зитте с соавторами [2] тканью называют эндодерму, которую причисляют к группе пограничных тканей. Экзодерму эти авторы в качестве ткани не рассматривают. Г.П. Яковлев, В.А. Челомбитко и В.И. Дорофеев [7] описывают экзодерму и эндодерму как топографические зоны, поскольку используют, наряду с терминами «экзодерма» и «эндодерма», сугубо топографический термин «мезодерма». Однако вместе с названием «мезодерма» приводят в качестве синонима название «паренхима» – наименование ткани.

На наш взгляд, устранить имеющиеся трудности и противоречия в определении понятий «экзодерма» и «эндодерма» вполне возможно. Для этого достаточно ввести некоторые новые универсальные понятия и формализовать начальные этапы анализа анатомических срезов. Первичную кору

(кортекс) целесообразно трактовать как топографическую зону органа (среза), имеющую подзоны: наружную кору (экзокортекс), промежуточную, или срединную, кору (мезокортекс), внутреннюю кору (эндокортекс). Подчёркиваем, что экзокортекс, мезокортекс и эндокортекс – понятия только топографические. Однако местоположение этих подзон, даже без рассмотрения слагающих их тканей, уже указывает на обязательное различие функций. Экзокортекс и эндокортекс – пограничные области, которые должны обеспечивать взаимодействие первичной коры с соседними тканями и тканевыми комплексами – покровной тканью или покровным комплексом и стелой. Характер этого взаимодействия, да и само назначение первичной коры, различны в корне и в стебле и на протяжении корня и стебля. Поэтому ткани, составляющие подзоны кортекса корня и стебля, также должны быть различными.

Эндодерму и экзодерму, по нашему мнению, следует квалифицировать как ткани. Причём, не столь важно, составляют ли они некую группу, например, пограничных тканей, или это – различные виды паренхимы. Решение данного вопроса зависит от классификации растительных тканей, которая принимается за основу в преподаваемом курсе. Как известно, единой классификации тканей в современной ботанике не существует.

Признаки экзодермы и эндодермы, свойственные им как растительным тканям, приводятся ниже. В общих чертах они характеризуются в учебниках более или менее одинаково, вне зависимости от того, рассматриваются ли экзодерма и эндодерма как ткани либо как топографические зоны.

Экзодерма и эндодерма имеют плотно сомкнутые клетки со специфическими утолщениями клеточных стенок. У эндодермы первоначально формируются утолщения в виде поясков Каспари. Впоследствии у ряда растений утолщения стенок клеток эндодермы приобретают иную конфигурацию. Пояски Каспари не пронизываются плазмодесмами, лигнифицируются, инкрустируются липофильными веществами и перекрывают радиальный апопластный транспорт через эндодерму. Перемещение веществ в таких условиях возможно лишь по симпласту, поэтому становится регулируемым. П. Зитте с соавторами [2] указывают, что клетки экзодермы также имеют пояски Каспари. Вследствие описанных особенностей строения, а также топографии, экзодерме и эндодерме присущи определённые функции, которые наиболее ярко проявляются у этих тканей в зоне

поглощения корня. Экзодерма корня, располагающаяся на периферии первичной коры, пропуская растворы минеральных солей из эпibleмы в первичную кору, препятствует их обратному току, а эндодерма корня, выстилающая первичную кору изнутри, пропуская минеральные соли в стелу, препятствует выходу их из центрального цилиндра. Таким образом, развитие экзодермы и эндодермы с описанными выше особенностями строения клеток свидетельствует о наличии поглощения органом веществ извне и их регулируемого радиального транспорта в толще органа.

Мы считаем необходимым пояснить студентам, что характеристики тканей часто не являются статичными и зависят от того, в теле какого растения, в каком органе и в какой части органа они располагаются, а также от степени зрелости («степени зрелости») органа. Так, эндодерма корня может проходить три стадии развития:

- формирование поясков Каспари;
- суберинизация клеточных стенок;
- значительное утолщение стенок большинства клеток (кроме пропускных клеток), сопровождающееся гибелью их протопластов.

П. Зитте с соавторами [2] именуют эндодерму на перечисленных стадиях развития соответственно первичной, вторичной и третичной эндодермой. Это, на наш взгляд, неудачно, поскольку термины «первичная» и «вторичная» в ботанике указывают на происхождение тканей из первичных или вторичных меристем. Следует говорить именно о стадиях развития эндодермы. Экзодерма корня может проходить две стадии развития. На первой она состоит из клеток с поясками Каспари, что свидетельствует о выполнении ею функции регулирования радиального транспорта воды и минеральных солей, на второй – приобретает утолщенные опробковевшие клеточные стенки и становится защитной покровной тканью.

В проанализированных нами отечественных учебниках ботаники пояски Каспари у клеток экзодермы не описываются, барьерная функция экзодермы не обсуждается, а констатируется лишь её роль в качестве механического покрова корня. Как указывалось выше, Л.И. Лотова [4] даже относит экзодерму корня к покровным тканям. П. Зитте с соавторами [2] в некоторых случаях именуют периферическую ткань кортекса корня гиподермой.

Пояски Каспари, просматривающиеся под микроскопом как характерные утолщения клеточных стенок, – внешнее свидетельство перекрывания апопласта и наличия регуляции радиального транспорта веществ.

Но перекрывание апопласта происходит не за счёт утолщения как такового, а вследствие особенностей структуры (отсутствия плазмодесм, плотного смыкания с плазмалеммой), а также лигнификации и суберинизации этих утолщенных участков клеточных стенок. Как указывает К. Эзау [6], перечисленные признаки могут обнаруживаться в радиальных и поперечных участках стенок клеток экзодермы, не имеющих специфических утолщений в виде поясков Каспари.

Эндодерму и экзодерму в учебниках следовало бы анализировать на серии поперечных срезов корня в зоне всасывания и в зоне проведения, что позволило бы дать представления обо всех стадиях их развития. Однако в рассматриваемых отечественных учебниках описывается лишь строение корня ириса, эндодерма и экзодерма которого находятся на завершающих стадиях своего развития.

Внутренний слой первичной коры стебля часто описывается как «крахмалоносное влагалище», поскольку в его клетках обнаруживаются многочисленные крахмальные зёрна. Пояски Каспари и прочие характерные утолщения клеточных стенок здесь не обнаруживаются. Крахмалоносному влагалищу приписывается функция обеспечения определённого положения стебля в пространстве, т.к. крахмальные зёрна в его клетках играют роль стаголитов. В отечественных учебниках названия «крахмалоносное влагалище» и «эндодерма» обычно приводятся как синонимы. В контексте нашей трактовки экзодермы и эндодермы как тканей, имеющих вполне определённые функции, и введения понятий «экзокортекс» «мезокортекс» и «эндокортекс» крахмалоносное влагалище следует рассматривать как особую, отличную от эндодермы, ткань, составляющую эндокортекс стебля. Что касается эндодермы, то в некоторых стеблях (например, в стеблях корневищ) она может развиваться, что свидетельствует о наличии в таких стеблях радиального симпластного транспорта веществ между кортексом и стелой. Экзодерма для стебля не характерна.

При трактовке эндодермы и экзодермы как растительных тканей введение топографического понятия «мезодерма» лишено смысла и его нужно избегать.

При анализе и описании среза органа удобно сначала формально различать подзоны кортекса. Далее следует обозначать ткани, их слагающие. В заключение необходимо устанавливать и описывать особенности каждой ткани, её клетки.

Например, структура описания кортекса корня в зоне поглощения может быть сле-

дующей: «Кортекс дифференцирован на экзокортекс, мезокортекс и эндокортекс. Экзокортекс составлен экзодермой, мезокортекс – основной паренхимой, эндокортекс – эндодермой. Экзодерма однослойная, первой стадии развития. Клетки её удлинены в радиальном направлении, их радиальные стенки имеют пояски Каспари. Основная паренхима многослойная, с большими межклетниками. Клетки крупные, тонкостенные. Эндодерма однослойная, первой стадии развития, клеточные стенки с поясками Каспари на радиальных участках».

Пример краткой характеристики кортекса стебля травянистого растения: «В первичной коре различимы экзокортекс, мезокортекс, эндокортекс. Экзокортекс представлен колленхимой, мезокортекс – основной паренхимой, эндокортекс – крахмалоносным влагалитом. Колленхима пластинчатая, многослойная. Основная паренхима из 3-4-х слоёв крупных клеток. В некоторых клетках обнаруживаются друзы. Клетки крахмалоносного влагалита расположены одним слоем, они таблитчатой формы, с многочисленными крахмальными зёрнами».

Выводы

1. Для преодоления имеющихся в учебниках разночтений и удобства анализа срезов вегетативных органов растений в понятийный аппарат курсов ботаники полезно ввести топографические понятия «экзокортекс», «мезокортекс» и «эндокортекс», обозначающие подзоны кортекса (первичной коры).

2. Целесообразно квалифицировать экзодерму и эндодерму не как анатомо-топографические зоны органов, а как ткани, проходящие в процессе своего развития и функционирования различные стадии, характери-

зующиеся определёнными структурными и функциональными особенностями.

3. Оптимальная последовательность анализа и описания кортекса на срезах органов должна заключаться в различении топографических подзон – экзокортекса, мезокортекса, эндокортекса, обозначении слагающих подзоны тканей, детальной характеристике тканей и их клеток.

Список литературы

1. Андреева И.И., Родман Л.С. Ботаника. – М.: Колос, 2010. – 583 с.
2. Ботаника: В 4 т.: учебник для вузов (на основе учебника Э. Страсбургера и др.). Т.1: Клеточная биология. Анатомия. Морфология / П. Зитте и др. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 368 с.
3. Ботаника с основами фитоценологии: Анатомия и морфология растений: учеб. для вузов / Т.И. Серебрякова, Н.С. Воронин, А.Г. Еленевский и др. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2006. – 543 с.
4. Лотова Л.И. Морфология и анатомия высших растений. – М.: Книжный дом «Либроком», 2010. – 510 с.
5. Новый словарь иностранных слов: Более 60 000 слов и выражений / глав. ред. В.В. Адамчик. – М.: АСТ, 2005. – 1152 с.
6. Эзау К. Анатомия семенных растений: В 2 кн. – М.: Изд-во «Мир», 1980. – 558 с.
7. Яковлев Г.П., Челомбитко В.А., Дорофеев В.И. Ботаника. – СПб.: Изд-во «Специальная Литература», 2008. – 687 с.

Рецензенты:

Коровкин О.А., д.б.н., профессор, профессор кафедры ботаники ФГОУ ВПО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева» Министерства сельского хозяйства российской Федерации, г. Москва;

Бессчетнов В.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой лесных культур ФГОУ ВПО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия» Министерства сельского хозяйства РФ, г. Нижний Новгород.

УДК 616.1:304.3

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ И ГОРОДА ТЮМЕНИ

¹Соловьева С.В., ²Наймушина А.Г.¹ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия»,
Тюмень, e-mail: sveta_1701_75@mail.ru;²ГОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет»,
Тюмень, e-mail: all6239@yandex.ru

Результаты исследования и анализ данных опросника SF-36 показал, что качество жизни здоровых лиц и пациентов с дисфункциями бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, проживающих на Севере существенно снижено. В то время как у субъективно здоровых жителей г. Тюмени с высоким уровнем самоактуализации распространённость стресс-индуцированных состояний и пограничных психических расстройств составила 127,6 %.

Ключевые слова: качество жизни, самоактуализация, сердечно-сосудистые заболевания, стресс-индуцированные состояния

QUALITY OF THE LIFE AS THE MEDICAL AND BIOLOGIC CHARACTERISTIC OF THE STATE OF HEALTH OF INHABITANTS OF THE NORTH OF THE TYUMEN AREA AND THE CITY OF TYUMEN

¹Soloveva S.V., ²Najmushina A.G.¹Tyumen state medical academy, Tyumen, e-mail: sveta_1701_75@mail.ru;²Tyumen state oil and gas university, Tyumen, e-mail: all6239@yandex.ru

Results of research and the analysis of data of questionnaire SF-36 has shown, that quality of a life of healthy faces and patients with dysfunctions бронхолегочной and the cardiovascular systems living in the north is essentially lowered. While at subjectively healthy inhabitants of Tyumen with high level of self-actualisation prevalence stress-induced of conditions and boundary mental frustration has made 127,6 %.

Keywords: quality of a life, self-actualisation, cardiovascular diseases, stress-induced of a condition

Понятие «качество жизни» как социальный индекс и значимая характеристика жизнеобеспечения человека возникло в 60-е годы в США.

По мнению группы экспертов ВОЗ (1999 г.), «качество жизни – это индивидуальное соотношение целей человека в обществе, его планов и возможностей с положением индивида в жизни общества в контексте культуры и систем ценности этого общества». Другая группа экспертов ВОЗ даёт несколько иное определение: «качество жизни – это степень восприятия отдельными людьми или группами людей того, что их потребности удовлетворяются, а необходимые для достижения благополучия и самореализации возможности представляются». Из этого определения следует, что сущность качества жизни имеет преимущественно социально-психологическую природу.

Качество жизни (англ. – quality of life, сокр. – QOL; нем. – Lebensqualität, сокр. LQ) – категория, с помощью которой характеризуют существенные обстоятельства жизни населения, определяющие степень достоинства и свободы личности каждого человека [1, 2]. Как считает Ю.В. Крупнов (2005),

качество жизни, характеризуя и описывая *объективную субъектность*, определяется рефлексивными практиками и знаниями, т.е. принципиально строящимися на основе анализа субъектом средств организации своего мышления и деятельности. Рефлексивность как направленность сознания на себя является фундаментальным свойством работы по определению и организации необходимого качества жизни. Другим свойством является непрерывная сопоставимость качеств жизни различных личностей или общностей между собой как способ определения реальности собственного качества жизни. По нашему мнению, объективным критерием в данном случае может стать определение уровня самоактуализации личности [3].

В биомедицинских исследованиях качество жизни (КЖ) определяется как интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии.

В настоящее время существует ряд опросников (шкал), которые могут быть разделены на неспецифические (общего типа), т.е. применяемые независимо от но-

зологической формы, и специфические (для лиц с определенным заболеванием). Преимущество общих опросников заключается в том, что их валидность установлена для различных нозологий, что позволяет проводить сравнительную оценку влияния факторов риска на качество жизни, как отдельных субъектов, так и всей популяции. Существенным недостатком данной методики является отсутствие корреляции показателей КЖ с объективными данными клинико-лабораторного исследования пациента.

Основной целью исследования стала сравнительная оценка данных субъективного восприятия КЖ, полученных на основании опросников SF-36, Л. Ридера, А. Jones и клинико-анамнестического метода исследования у субъективно здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы исследования

Качество жизни жителей Севера – г. Ханты-Мансийск, г. Сургут (общее число обследованных – 1859 человек) оценили по опроснику SF-36 и экспресс методу Л. Ридера, у жителей г. Тюмени (общее число обследованных 5274 человек, 1822 женщины и 3452 мужчины, в экспериментальной группе – 1345 человек) определяли уровень самоактуализации личности (Jones A., 1986). Основным методом оценки объективной субъективности стал клинико-анамнестический метод обследования и метод прямого опроса. Всем респондентам провели комплексное клинико-лабораторное обследование по стандартной программе (клинический минимум, измерение артериального давления (АД), вычисление индекса массы тела (ИМТ), осмотр терапевта). Эхокардиографическое обследование проводилось на аппаратах «TOSHIBA». Спирографическое исследование у жителей Севера проводилось на Spirosoft SP – 5000 «Fucuda Deushi». Результаты исследования подвергнуты статистической обработке и по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди жителей северных городов 25–55 лет диагностирована артериальная гипертензия I степени (АГ) у 128 мужчин и 135 женщин, дисфункция дыхательной системы – у 133 мужчин и 150 женщин, сочетание АГ I степени и ХОБЛ – у 128 мужчин и 141 женщины.

В ходе многолетних исследований компенсаторно-приспособительных реакций человека к условиям длительного психоэмоционального напряжения и хронического стресса повседневной жизни выявлена большая группа субъективно здоровых мужчин и женщин 25–55 лет, проживающих и работающих в г. Тюмени, при углубленном обследовании которых (СМАД и холтеровское мониторирование, Эхо-КГ, биохимическое

исследование крови) в зависимости от уровня АД впервые диагностирована АГ I-II степени у 443 мужчин и 199 женщин. У 72 мужчин и 309 женщин выявили пограничные психические расстройства (ППР) невротического, депрессивного и психосоматического уровней. У мужчин с ППР зарегистрированы самые высокие показатели уровня общего холестерина ($6,49 \pm 0,12$ ммоль/л), сочетавшиеся с повышенной эхогенностью аорты у 48% пациентов. Ведущим клиническим синдромом у 80% пациентов с ППР и доминирующим стрессором стала эректильная дисфункция (ЭД). Клинико-лабораторное обследование 153 мужчин и 169 женщин не выявило функциональных и морфологических отклонений в состоянии организма у данной категории лиц, но именно в этой группе наблюдали тщательно скрывающиеся психоэмоциональные нарушения, соответствующие картине неспецифического астенического синдрома (АС).

При сравнительной оценке антропометрических данных и кардиогемодинамических параметров у практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 55 лет в зависимости от пола, возраста и места проживания достоверных различий не получено. Физиологические показатели и расчетные индексы органов дыхания и кровообращения у здоровых лиц, проживающих на Севере, в большинстве соответствовали возрастным и находились вблизи верхней или нижней границ нормы. У лиц с ХОБЛ и дисфункцией дыхательной системы имело место удовлетворительное или сниженное состояние основных изученных объемных параметров и снижение скоростных.

В зависимости от места проживания у женщин с артериальной гипертензией I степени достоверных различий показателей морфофункционального состояния сердца не обнаружили. В то время, как у мужчин г. Тюмени, зарегистрированы достоверно более высокие показатели САД (от $146,0 \pm 1,13$ до $148,0 \pm 0,72$ мм рт. ст.) и ДАД (от $90,74 \pm 1,46$ до $97,80 \pm 0,78$ мм рт. ст.) в сравнении с уровнем артериального давления у жителей Севера (САД – от $140,19 \pm 2,07$ до $141,3 \pm 1,18$ мм рт. ст.; ДАД – $92,85 \pm 2,36$ мм рт. ст.). У всех курящих мужчин г. Тюмени вне зависимости от характера дисфункции и у некурящих мужчин при АГ существует равный 10-летний риск смерти от ССЗ по оценке «SCORE». Сочетание высокого уровня базовой тревожности, эректильной дисфункции и акцентуации невротических черт личности по ипохондрическому типу предопределило основной патогенетический механизм развития пограничных психических расстройств у мужчин. Практически

все жители г. Тюмени при первичном осмотре предъявляли жалобы, характерные для неспецифического АС: повышенную утомляемость, нарушения сна, высокую метеозависимость, неприятные ощущения или боли различной локализации, низкое или высокое артериальное давление (АД), головную боль и головокружение.

Общей закономерностью явилось снижение КЖ жителей Севера с увеличением возраста. Наибольшие баллы зарегистрированы по шкалам «физические функции», «социальные функции» и «боль». Тот факт, что респонденты придают большое значение «физической активности», «боли» и «социальному функционированию» говорит о формировании способности оценить собственное здоровье как основной капитал, интересующий работодателя и партнеров по семье и коллективу. В Законе о качестве жизни ХМАО отмечено, что те льготы и возможности, которые обеспечиваются уровнем жизни в нефтегазовом регионе, человек обязан ценить и хранить. Об этом же свидетельствует и высокая шкала собственной оценки с позиций ценности для других сограждан – социальные функции. Боль – важнейший биологический защитник, и понимание его роли – одна из гарантий раннего обнаружения и избегания опасности. Реальная оценка собственной значимости социальной роли довольно высока. «Эмоциональная функция» выше «физической» у лиц женского пола. ХОБЛ и дыхательная дисфункция существенно снижает значения большинства шкал, но сохраняет на первых местах «физические функции», «ролевые функции», «ролевые эмоциональные функции».

Сложившаяся социальная и физическая самооценка у лиц, проживающих на Севере Тюменской области очень прочна. Видимо, этим объясняется малая обратная миграция жителей Севера, создание семей, наличие трудовых династий. Одна из самых низких в стране смертность, несмотря на суровый климат и высокую биологическую цену адаптации к нему, одна из самых больших рождаемостей – реальные свидетельства обоснованности самооценки.

Обращают на себя внимание более низкие баллы у женщин Севера. Женщины вообще менее охотно участвовали в заполнении опросников, отличались большей чувствительностью к смене обстановки, среди них больше метеотропов, у них завышена самооценка в ответах на вопросы прямого опроса. Объективность пока состоит в том, что, несмотря на, сравнительно с другими территориями, большие социально-экономические возможности женщины в обществе, способность к самообеспечению у нее

ниже: у женщин ниже уровень заработной платы, им труднее устроиться на работу, особенно в пенсионный период. Заболевание ими, естественно, воспринимается более негативно. Не исключен эффект психологической защиты. Сохраняется общая закономерность суммарного распределения по баллам шкал оценки КЖ у мужчин и женщин. Общим является и сохранение значимости отдельных параметров качества жизни, что говорит о большем понимании мужчинами и женщинами сути нарушения удовлетворения потребностей, выполнения функций, достижения целей и самим фактом болезненного страдания, а не его природой. Надежда на себя, на производственную организацию обеспечивают самоопределение больного человека. Значение анализа КЖ у лиц, имеющих определённую социальную роль и адаптацию в ней, как видно, при заболеваниях выявляет те стороны личности и физических свойств человека, на которые следует обращать внимание врачу и самому больному при смене статуса здорового на больного. При работающем законе о КЖ жители Севера получают возможность привлечь к регуляции собственного социального и биологического благополучия утверждённые законом льготы.

При анализе факторов риска, который проводился после сбора информации путём прямого опроса установлено, что наиболее вероятными являются пол, возраст, резкие смены климатических параметров, метеотропия, состояние неудовлетворённости сном, нарушение его, одышка, курение, малоподвижность, холод, внутреннее напряжение, утомляемость. Первые три фактора выявлялись с равной частотой во всех группах, а такой фактор, как одышка достоверно чаще в группе лиц с дыхательной дисфункцией и ХОБЛ.

Разработка «Опросника личностной ориентации» (Personal Orientation Inventory, POI) дала исследователям возможность измерить ценности и поведение, связанные с самоактуализацией и качеством жизни. POI – это опросник самоотчета, разработанный для оценки различных характеристик самоактуализации в соответствии с концепцией А. Маслоу и является валидным для измерения уровня оценки позитивного психического здоровья человека. Серьезным ограничением для использования POI, имеющего 150 пунктов, в исследовательских целях является его длина. А. Jones, R. Crandall (1986) разработали краткий индекс самоактуализации, который положительно коррелирует со всеми значениями гораздо более длинного POI ($r = +0,67$) и с измеренными величинами самоуважения и рационального поведения и

убеждений. Шкала имеет приемлемую ретестовую надежность и не восприимчива к выбору ответов «социальной желательности». У всех мужчин и женщин г. Тюмени, вне зависимости от характера дисфункции уровень самоактуализации был выше 45 баллов и свидетельствовал о высоком КЖ респондентов. Клинический метод исследования и метод прямого опроса выявили значимые личностные проблемы у всех жительниц г. Тюмени – внутриличностный конфликт работающей женщины. Последний сопровождается чувством вины и заниженной самооценкой личных достижений в сравнении с коллегами противоположного пола. Ретроспективно оценивая события жизни, женщины делают вывод о том, что не смогли реализовать мечты юности и принесли себя в жертву патриархальному укладу семейных отношений или карьере, но подобный шаг не был по достоинству оценен окружающими. При этом женщины в своих неудачах склонны винить либо себя, либо близких им людей. У здоровых женщин с АС и пациенток с АГ доминировали субъективные симптомы нарушения деятельности ССС в виде выраженного болевого синдрома, высокой метеочувствительности и разнообразных неспецифических общемозговых симптомов на фоне плохой переносимости физической нагрузки. У мужчин г. Тюмени отличительной особенностью оценки состояния здоровья явилось становление субъективного чувства страха потери доминирующей роли в социуме.

У всех мужчин – жителей г. Тюмени уровень образования соответствовал профессиональной компетенции и удовлетворял основную потребность в самореализации личности. Практически все респонденты в качестве основного стрессора, связанного с работой, называли проблемы межличностных отношений с коллегами, жесткие условия конкуренции и страх потерять доминирующую роль в социуме, а не условия организации трудовой деятельности и финансовые трудности. Мужчины были привержены доминирующему ролевому поведению в семье, хотя и допускали равные права и возможности женщин в достижении профессиональных успехов, поддерживали и одобряли карьерный рост супруги, дочери, сестры. В то же время, лучшая социальная адаптация партнерши вызывала у мужчин страх потери доминирующей роли в семье, которая компенсировалась со слов мужчин любовно-эротическими связями вне брака.

Таким образом, общую стратегию адаптации к новой социально-культурологической и экологической среде обитания во многом определяет гендерная идентичность личности. Гендерные различия явля-

ются вторичными продуктами социальных ролей, которые поддерживают или подавляют в мужчинах и женщинах определенные стереотипы поведения. Ориентация личности на традиционные патриархальные ценности и формирование гендерного стереотипа существенно снижает адаптационный потенциал, как женщин, так и мужчин.

Заключение. Результаты исследования и анализ данных опросника SF-36 показал, что качество жизни здоровых лиц и пациентов с дисфункциями бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, проживающих на Севере, существенно снижено, хотя жители северного региона Западной Сибири обладают лучшей социальной поддержкой, так как в 2006 г. Правительство ХМАО приняло «Закон о качестве жизни населения ХМАО». Напротив, детальное клинико-anamnestическое обследование позволило выявить значимые личные проблемы у лиц с высоким уровнем самоактуализации, которые свидетельствуют о худшей социально-психологической адаптации жителей г. Тюмени.

Не следует забывать о том, что основным методом оценки КЖ является мнение самого пациента, так как качество жизни – объективный критерий субъективности. Субъективные симптомы, полученные при тщательном сборе анамнеза также достоверны, как и результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования поскольку являются ощущениями пациента, связанными с патологическим процессом и имеют особое значение для диагностики преморбидных состояний. Согласно постулату А. А. Ухтомского: «субъективные показатели объективны для тех, кто умеет их понимать и расшифровывать».

Список литературы

1. Крупнов Ю.. Рефлексивные практики, инфраструктуры и государственность – основа реконструкции России // Рефлексивные процессы и управление: тезисы IV Международного симпозиума (7–9 октября 2003). – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2003. – С. 64–67.
2. Крупнов, Ю.В. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.kroupnov.ru/pubs/2005/01/09/10178/>
3. Jones, A. Validation of a short index of self-actualization / A. Jones, R. Crandall // Personality and Social Psychology Bulletin. – 1986. – Vol. 12. – P. 63–73.

Рецензенты:

Болотнова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней поликлинической терапии и семейной медицины ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень;

Васильев А.П., д.м.н., главный научный сотрудник ТКЦ, научный руководитель отделения коронарной недостаточности. Филиал НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень.

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А.

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»,
Уфа, e-mail: rectorat@anrb.ru

Представлены результаты исследования антирадикальной, антиокислительной и противогипоксической активности комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой. Установлено, что исследуемое соединение обладает высокой антирадикальной и антиокислительной активностями, а также значительно увеличивает резервное время жизни мышей при острой гистотоксической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией. В условиях гемической гипоксии комплексное соединение 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой ограничивает снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и интенсификацию процесса липопероксидации.

Ключевые слова: производные пиримидина, янтарная кислота, антиоксиданты, гипоксия, перекисное окисление липидов

ANTIRADICAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE COMPLEX COMPOUND OF 5-OXY-6-METHYLURACIL WITH AMBER ACID AND ITS EFFICACY UNDER HYPOXIC CONDITIONS

Srubilin D.V., Enikeev D.A., Myshki, V.A.

Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: rectorat@anrb.ru

The results of studies on antiradical, antioxidative and antihypoxic activity of the complex compound of 5-oxy-6-methyluracil with amber acid are presented. It has been shown that the compound under discussion has high antiradical and antioxidative activities. It also increases the reserve life span of mice with acute histotoxic hypoxia and hypoxia with hypercapnia. Under hemic hypoxia conditions, the complex compound of 5-oxy-6-methyluracil with amber acid limits a decrease in activity of antioxidant protection enzymes and intensification of lipoperoxidation process.

Keywords: pyrimidine compounds, amber acid, antioxidants, hypoxia, lipid peroxidation

В многочисленных исследованиях последних лет доказано, что в молекулярных механизмах патогенеза многих заболеваний ключевую роль играет дисбаланс в системе свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты [8]. Избыток свободных радикалов негативно влияет на структуру любых молекул клетки, наиболее интенсивно повреждая липиды. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление свободных радикалов нарушают структурно-функциональную целостность клеточных мембран, и, как следствие, влияют на течение биоэнергетических процессов. В то же время имеются данные, согласно которым при гипоксии усиливается свободнорадикальная активность [1]. Это запускает порочный круг клеточной патологии, ведущий к утрате барьерных свойств мембран.

Клиническая медицина постоянно сталкивается с необходимостью защиты организма от недостатка кислорода, с одной стороны, и его повреждающим действием, с другой. В этих случаях целесообразно использовать соединения с обще клеточным

действием, обладающие антиоксидантной, антигипоксической и мембранопротекторной активностями. Коррекция развивающихся нарушений при избыточной активации процессов свободнорадикального окисления (СРО) и недостаточности антиоксидантной защиты с помощью препаратов, обладающих антиоксидантной и антигипоксической активностями, является наиболее универсальной. К числу эффективных средств, в значительной степени обладающих указанными свойствами, могут быть отнесены производные пиримидина и их комплексные соединения с карбоновыми кислотами. Одним из данных соединений является комплекс 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой. Целью настоящей работы явилось исследование антирадикальной, антиокислительной, антигипоксической активности комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой.

Материалы и методы исследования

Влияние комплекса 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на процессы генерации свободных

радикалов *in vitro* оценивали в хемилюминесцентных модельных системах. Данное соединение синтезировано по методике, разработанной в Институте органической химии УНЦ РАН д.х.н. В.П. Кривоноговым. В качестве первой использовали модельную систему, состоящую из смеси этилбензол: ледяная уксусная кислота (3:2), в которой содержался активатор – 1,4 дибромантрацен (500 мкмоль), инициатор – азодиизобутиронитрил (100 мкмоль) и изучаемое соединение. В данной системе исследуется антагонизм препаратов с органическим радикалом типа RO₂ путем определения величины константы K₇, которая характеризует скорость взаимодействия перекисных радикалов этилбензола с молекулами изучаемого соединения. Данную величину сравнивали с K₇ ионола [9].

В качестве второй модели использовали систему, где генерировалось образование активных форм кислорода (АФК). Для этого использовали фосфатный буфер (КН₂РО₄ – 20 ммоль, КСl – 105 ммоль, РН 7,45) с добавлением цитрата натрия (50 ммоль) и люминола (5-амино, 2,3 дегидро-4-фалазиндион, 10 мкмоль). Образование АФК инициировали введением сернокислого железа (2,5 ммоль).

Для оценки антиокислительной активности препаратов на процессы перекисного окисления липидов использовали модельную систему, содержащую липидно-белковые комплексы из гомогенизированного куриного желтка, соответствующие по составу липопротеидам крови низкой и очень низкой плотности, а также использовали систему плазмы крови человека. Окисление липидов инициировалось добавлением сернокислого железа (конечная концентрация 2,5 ммоль), которое катализировало окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов. По интенсивности развивающегося свечения судили о процессах ПОЛ. Контролем служили модельные системы без добавления препарата.

Хемилюминесцентные измерения проводили с помощью хемилюминометра ХЛМ-003, который измеряет излучение с длиной волны 0,3–0,6 мкм, чувствительность составляет 104–107 фотон/с. В качестве эталона при оценке интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) использовали ЖС-19(ГОСТ 9411-81), испускающий свет в видимой области спектра и прокалиброванный в абсолютных единицах по стандартному радиолюминесцентному источнику. Кинетику хемилюминесценции регистрировали и обрабатывали с помощью интерфейса, связанного с компьютером. Программа определяет следующие параметры хемилюминесценции: светосумму, спонтанную светимость, вспышку, максимальную светимость и наклон кривой. В качестве наиболее информативных показателей ХЛ были взяты светосумма (S) и максимальная светимость (I max).

Антигипоксическую активность соединения изучали на моделях острой гемической гипоксии (ОГеГ), острой гистотоксической гипоксии (ОГТГ), острой гипоксии с гиперкапнией (ОГК) в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» Фармакологического государственного комитета МЗ СССР (1990).

Опыты по изучению действия гемической гипоксии проводили на крысах-самцах массой 180–240 г. Гемическую гипоксию вызывали подкожным введением нитрита натрия в дозе 90 мг/кг, вызывающего гибель 50% животных (LD₅₀). В эритроцитах крыс

определяли общий уровень аденозинтрифосфата (АТФ)[2], активность супероксиддисмутазы [6], каталазы [4], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [10], а также содержание восстановленного глутатиона [7] и диеновых конъюгатов [3].

Комплекс 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой вводили внутривенно на 2% крахмальной взвеси в дозе 50 мг/кг ежедневно с интервалом 12 часов в течение 5 дней, начиная с момента введения токсиканта. В контрольной группе крыс вводили растворитель. Тестирование осуществляли на 7 сутки. Эксперименты проводили в соответствии с требованиями приказов №1179 МЗ СССР от 10.10.83 г., №267 МЗ РФ 19.06.03 г. «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных».

Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. В сравниваемых группах определяли средние величины (M), ошибку средних величин ($\pm m$). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (t). Минимальный уровень достоверности верифицировали при $p < 0,05$. Математическую обработку выполняли на компьютере с применением программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследованное комплексное соединение 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой является активным ингибитором свободнорадикального окисления в системе инициированного окисления этилбензола. Константа скорости взаимодействия перекисных радикалов этилбензола (константа K₇) с изучаемым соединением составила $(2,22 \pm 0,2) \cdot 10^4$ л/(моль·с). Соотношение константы взаимодействия перекисных радикалов исследуемого соединения к K₇ ионола составила 0,96, что говорит о высокой антирадикальной активности, сопоставимой с ингибирующим эффектом ионола. Выявленный антагонизм указанного соединения с радикалом типа LO₂[·] имеет большое значение, так как по современным представлениям имеется всего два типа непосредственных «радикалов-убийц» – это гидроксильный радикал и один из липидных радикалов – L[·], LO[·] и LO₂[·], а возможно все три.

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что добавление 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой в концентрации 10⁻⁴ М в модельную систему, в которой осуществляются процессы генерации активных форм кислорода (АФК), вызывает уменьшение светосуммы хемилюминесценции на 42,1% ($p < 0,05$) в сравнении с контролем, а в концентрации 10⁻³ М генерация АФК практически полностью прекращается. Угнетающее воздействие комплекса на люминолзависимую хемилюминесценцию является показателем его способности по-

давать выработку первичных свободных радикалов, образующихся путем одноэлек-

тронного восстановления с участием ионов переменной валентности.

Таблица 1

Влияние комплекса 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на параметры модельных систем, инициирующих реакции липопероксидации и генерирующих активные формы кислорода ($M \pm m$)

Препарат	Кон-центр. в системе	ХЛ желточных липопротеидов		ХЛ плазмы крови человека		ХЛ системы генерирующей АФК	
		S, усл.ед.	I, усл.ед.	S, усл.ед.	I, усл.ед.	S, усл.ед.	I, усл.ед.
Контроль		119,0 ± 3,7	22,13 ± 1,4	2,15 ± 0,01	0,64 ± 0,03	67,16 ± 1,5	44,85 ± 1,7
Комплекс 5-окси-6-метилурацила с ЯК ($n = 10$)	10 ⁻⁴ М	56,25 ± 2,4*	12,38 ± 1,2*	1,69 ± 0,02*	0,45 ± 0,05*	38,87 ± 1,2*	32,65 ± 1,1*
Комплекс 5-окси-6-метилурацила с ЯК ($n = 10$)	10 ⁻³ М	23,48 ± 0,9*	5,46 ± 0,5*	0,87 ± 0,05*	0,28 ± 0,01*	1,92 ± 0,03*	1,1 ± 0,02*

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Для оценки влияния препаратов на процессы перекисного окисления липидов были использованы модельные системы, содержащие липидно-белковые комплексы из гомогенизированного куриного желтка, соответствующие по составу липопротеидам крови низкой и очень низкой плотности, а также плазме крови человека. По полученным данным, введение комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой в концентрации 10⁻⁴ М в модельную систему желточных липопротеидов вызывало снижение интенсивности хемиллюминисценции по сравнению с контрольным результатом на 52,7% ($p < 0,05$), а введение в плазму крови – на 21,4% ($p < 0,05$). С увеличением концентрации препарата происходило усиление подавления ХЛ. Воздействие комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой более выражено в липопротеидах желтка, здесь при добавлении препарата в концентрации 10⁻³ М происходило угнетение ХЛ на 80,2% ($p < 0,05$) от контроля, в то время как в плазме крови – на 59,5% ($p < 0,05$). Эти результаты можно объяснить более сложным липидным составом плазмы в сравнении с липидами куриного желтка и большей окисляемостью не входящих в состав куриного желтка липидов.

Гипоксия одна из основных причин нарушений метаболизма и функции клеток при многих патологических состояниях. Возникающие серьезные нарушения окислительного и энергетического метаболизма клетки требуют поиска средств, ограничивающих активацию оксидативного стресса и оказывающих корректирующее влияние на метаболические процессы. Данное направ-

ление опирается на современные представления о важной роли активации процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы в патогенезе, течении и прогнозе патологии гипоксической природы [5].

Проведенные исследования, представленные в табл. 2, свидетельствуют о наличии противогипоксической активности у комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой. Данное соединение увеличивает время жизни мышей на модели гиперкапнической гипоксии в 1,76 раза ($p < 0,05$), что сопоставимо по эффективности с действием этомерзола. Известно, что гиперкапния повышает выброс катехоламинов, который приводит к спазму артериол, росту периферического сопротивления, выраженным нарушениям реологических свойств крови. Значительное увеличение времени жизни на модели ОГТК позволяет рассматривать это соединение, как средство эффективное при состояниях, связанных с избыточным накоплением углекислого газа.

В условиях гистотоксической гипоксии соединение повышало выживаемость животных на 48% ($p < 0,05$). Эффективность этомерзола на данной модели равна 84,1%. При тканевой гипоксии нарушается утилизация кислорода вследствие снижения количества или инактивации дыхательных ферментов и разобщения окисления и фосфорилирования. Возникновение тканевой гипоксии может быть обусловлено и активацией свободнорадикального окисления. В связи с этим увеличение времени жизни при введении комплекса свидетельствует о его способности ограничивать метаболические нарушения.

Таблица №2

Влияние комплекса 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на продолжительность жизни белых мышей при ОГеГ, ОГТГ и ОГКГ ($M \pm m$)

Номер серии	Препарат	Доза мг/кг	ОГеГ (n = 8)		ОГТГ (n = 8)		ОГКГ (n = 8)	
			Время жизни, мин	% от контр.	Время жизни, мин	% от контр.	Время жизни, мин	% от контр.
1	Контроль		14,64 ± 1,2	100	18,37 ± 2,5	100	15,77 ± 1,1	100
	Комплекс 5-окси-6-метилурацила с ЯК	100	15,74 ± 2,0	107,5	27,16 ± 2,1*	147,8	27,72 ± 1,2*	175,8
2	Контроль		10,2 ± 0,8	100	24,5 ± 2,0	100	16,6 ± 0,8	100
	Этомерзол	50	16,9 ± 0,8*	166	45,1 ± 4,3*	184,1	31,5 ± 2,8*	189,7

Примечание: * – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Особенность патологического процесса при гипоксии, вызванной введением токсических доз нитрита натрия, состоит в том, что метгемоглобинизирующее действие токсиканта дополняется оксидативным стрессом с ингибированием ферментов дыхательной цепи митохондрий, что ведет к нарушению их функционального состояния и метаболическим расстройствам. Данное соединение значительно не увеличивает продолжительность жизни белых мышей при введении летальных доз нитрита натрия. В то же время у крыс при введении токсиканта в дозе LD₅₀ комплексное соединение 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой улучшало окислительно-энергетический потенциал эритроцитов. Как следует из данных, представленных в табл. 3, введение нитрита натрия подавляло активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и СОД, снижало уровень АТФ и существенно повышало количество ДК в эритроцитах. Эритроциты чувствительны к окислительному стрессу из-за повышенного содержания в мембране полиненасыщенных жирных кислот, высокой концентрации кислорода в клетке и отсутствия возможности ресинтезировать поврежденные структуры. Снижение уровня восстановленного глутатиона и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) служит отражением дисбаланса глутатионовой системы защиты клеток от свободнорадикального повреждения. Известно, что эритроциты содержат богатые запасы глутатиона, причем 95% приходится на восстановленную форму. Глутатион участвует как в индуцированной глутатионпероксидазной реакции, так и в поддержании восстановленного состояния сульфгидрильных групп белковых молекул, редокс-стату-

са аскорбата и клетки в целом. Соотношение окисленных и восстановленных форм глутатиона зависит от скорости реакций пентозного цикла, ключевым ферментом которого является Г6ФДГ. Наблюдаемое уменьшение концентрации АТФ в эритроцитах приводит к снижению скорости образования восстановленных эквивалентов, тем самым повышается опасность окислительного разрушения эритроцитов.

В эритроцитах, отравленных нитритом натрия, крыс, которым вводили комплексное соединение 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой, выраженность изменений активности каталазы, СОД, общего уровня АТФ, восстановленного глутатиона была достоверно ниже, чем в контроле и приближалась к аналогичным показателям интактных животных. Учитывая важную роль в патогенезе гипоксий свободнорадикальных процессов, можно сказать, что восстановление окислительного гомеостаза составляет важное звено в терапии гипоксического синдрома при гемической гипоксии.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что комплексное соединение 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой обладает антирадикальной, антиоксидантной активностью и повышает устойчивость животных к состояниям, характеризующимся дефицитом кислорода. Данное соединение ограничивает развитие гипоксического порочного круга, когда снижение активности ферментов антиоксидантной защиты сопряжено с интенсификацией процесса липопероксидации, а это, в свою очередь, провоцирует снижение активности ферментов, участвующих в поддержании окислительного и энергетического гомеостаза.

Таблица 3

Влияние комплекса 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на окислительно-энергетический потенциал эритроцитов при интоксикации нитритом натрия

Показатель	Интактные животные, (n = 8)	Нитрит натрия (контроль), (n = 8)	Нитрит натрия + комплекс 5-окси-6-метилурацила с ЯК, (n = 8)
ДК($\lambda = 232$), усл. ед. на 1 мл крови	2,53 ± 0,2	4,48 ± 0,24*	3,1 ± 0,18*^
Каталаза, ммоль в мин на 1 мг гемоглобина	92,7 ± 4,2	59,5 ± 4,8*	87,2 ± 3,6^
СОД, усл.ед. на 1 мг гемоглобина	1,9 ± 0,09	0,78 ± 0,03*	0,92 ± 0,02*^
АТФ, мкмоль на 1 мл эритроцитов	1,8 ± 0,19	0,7 ± 0,1*	1,4 ± 0,2^
Г6ФДГ, нмоль в мин на 1 мг гемоглобина	14,5 ± 0,5	12,8 ± 0,66*	16,2 ± 0,33*^
Восстановленный глутатион, мг %	78,3 ± 3,5	53,7 ± 4,1*	72,3 ± 3,9^

Примечание: * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с интактными животными.

^ – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Список литературы

- Активация свободнорадикального окисления – ферментное звено типовых патологических процессов / под ред. Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2006. – 177 с.
- Виноградов И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. – 1980. – № 7. – С. 424–426.
- Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, А.Г. Нахимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 127–130.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
- Лукиянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник РАМН. – 1999. – №3. – С. 18–25.
- Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 48–50.
- Путилина Е.Ф. Определение восстановленного глутатиона в тканях. Методы биохимических исследований. – Л.: 1982. – С. 183–187.
- Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Понукалина Е.Ф., Афанасьева Г.А., Бизенкова М.Н., Барсуков В.Ю., Морозова О.Л., Полотова Н.В., Жевак Т.И. О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии // Фундаментальные исследования. – 2009. – №5. – С. 122–130.
- Шляпинтох В.Я. Хемиллюминесцентные методы исследования медленных химических процессов. – М.: Наука, 1966.
- Glock G., McLean P. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver // Biochem. – 1953. – Vol. 55, № 3. – P. 400–408.

Рецензенты:

Минибаев М.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Овсянников В.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

УДК 616.342-002.44-089

ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

**Ткаченко А.Н., Красавцева Л.В., Горшенин Т.Л., Могила А.И., Сидоренко В.А.,
Смигельский И.С., Романенков Н.С.**

*ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова
Росздрава», Санкт-Петербург;*

ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург;

*ГОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого
Сособразования» Великий Новгород, e-mail: altkachenko@mail.ru*

В работе представлены данные о 307 больных язвенной болезнью (ЯБ) желудка (Ж) и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Возраст всех пациентов превышал 60 лет. Особенности обследования и лечения больных старших возрастных групп при ЯБ являются выраженная множественная сопутствующая (нередко – декомпенсированная) патология; необходимость, в связи с этим, целенаправленного воздействия на сопутствующие патологические процессы с предупреждением полипрагмации; использование минимально травматичных хирургических методик. Учет этих особенностей в алгоритме оказания медицинской помощи больным пожилого и старческого возраста не противоречит рекомендациям Национального руководства по гастроэнтерологии и позволяет проводить пациентам с ЯБЖ и ДПК адекватное лечение.

Ключевые слова: язвенная болезнь, желудок, двенадцатиперстная кишка, пожилой и старческий возраст

FEATURES OF EXAMINATION AND TREATMENT OF GASTRIC AND DUODENAL ULCERS IN SENIOR PATIENTS

**Tkachenko A.N., Krasavtseva L.V., Gorshenin T.L., Mogila A.I., Sidorenko V.A.,
Smigelsky I.S. Romanenkov N.S.**

*State Educational Institution of Higher Professional Education «St.-Petersburg State Academy named
after I.I.Mechnikov of the Ministry of Healthcare and Social Development» St.-Petersburg;*

State Healthcare Institution «Hospital for War Veterans», St.-Petersburg;

*State Educational Institution of Higher Professional Education «Novgorod State University named after
Yaroslav Mudryi of the Ministry of Education and Science», Veliky Novgorod, e-mail: altkachenko@mail.ru*

This paper contains information about 307 patients with gastric (G) and duodenal (D) ulcers (U). The age of the patients was over 60 years. The features of examination and treatment of senior patients with U are: pronounced multiple comorbidity (in many cases – decompensated); in this connection – a necessity of targeted influence on accompanying pathological processes with prevention of polypragmasy; use of minimally traumatic surgical techniques. Inclusion of these features into the algorithm of medical treatment of elderly and senile patients does not contradict to the recommendations of the National gastroenterology guidelines and helps to carry out adequate treatment of GU and DU patients.

Keywords: ulcer, stomach, duodenum, elderly and senile age

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к наиболее распространенной патологии системы пищеварения. Учитывая атипичные клинические проявления заболевания, а также его стертую клиническую картину, следует считать, что оказание медицинской помощи у пациентов старших возрастных групп сопряжено с рядом медико-социальных проблем [1, 2, 3]. Несмотря на несомненные успехи гастроэнтерологии, показатели частоты развития осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у населения в возрасте 60 лет и старше не имеет тенденции к снижению [2, 4, 5, 6, 7].

У людей пожилого и старческого возраста выделяют 3 группы язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки: так называемая «старая» ЯБ – длительно существующее заболевание, верифицированное в молодом или зрелом возрасте; так называемая «поздняя» ЯБ, проявления которой отмечаются в пожилом и старческом возрасте; острые (симптоматические) язвы, обусловленные заболеваниями других органов и систем, приемом некоторых лекарственных препаратов и другими факторами [8, 9].

Цель исследования состояла в поиске особенностей обследования и лечения

пациентов старших возрастных групп при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования

В СПб ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» (Госпиталь) с 1998 по 2008 г. по поводу язвы желудка или двенадцатиперстной кишки под наблюдением и на лечении находились 307 пациентов пожилого и старческого возраста. В контингент больных вошли 128 (41,7%) мужчин и 179 (58,3%) женщин. Возраст всех больных превышал 60 лет, составив, в среднем, $77,5 \pm 4,7$ лет. В 65 (21,2%) случаях больные поступа-

ли в приемное и хирургическое отделение Госпиталя в экстренном порядке, а в 242 (78,8%) – пациенты проходили обследование и лечение планоно в терапевтических отделениях стационара. У всех больных верифицировалось сочетание нескольких сопутствующих (от 2 до 6) заболеваний (главным образом со стороны сердечно-сосудистой системы).

В 85 (27,7%) случаях среди 307 больных диагностирована так называемая «старая» язва желудка и двенадцатиперстной кишки. В 170 (55,4%) наблюдениях констатирована «поздняя» язва. Острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки отмечены у 52 (16,9%) пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Основные характеристики клинических наблюдений ЯБЖ и ДПК у больных пожилого и старческого возраста

Характеристики	Параметры характеристик при язвах					
	«старой»		«поздней»		острой	
	желудка	ДПК	желудка	ДПК	желудка	ДПК
Число больных	38 (44,6%)	47 (55,2%)	109 (64,2%)	61 (35,8%)	32 (61,5%)	20 (38,5%)
Длительность заболевания	от 11,5 до 40 лет и более		несколько часов – сутки 25,3%, до 5 мес. – 56,9%, до 5 лет – 17,8%		внезапное начало без предвестников	
Размеры язвенного дефекта	малые (до 0,5 см) и средние (от 0,5 до 1,0 см)		малые (до 0,5 см), средние (0,5–1 см) и большие (1–2 см)		средние (0,5–1 см), большие (1–2 см) и гигантские (более 2 см)	
Частота верификации <i>Helicobacter pylori</i> (%)	88,8		100		70	
Эффективность терапии (%)	32,2	20	48,2	39,3	84,7	100
Осложнения ЯБ (%)	22,3		33,5		17,3	

Больные ЯБЖ и ДПК, поступавшие в госпиталь, проходили комплексное клиническое обследование. Всем им выполнялись клинические и биохимические анализы крови и мочи, оценивалось состояние свертывающей системы крови. Из инструментальных методов пациентам по показаниям проводились: ФГДС, электрокардиография, рентгенологические исследования, УЗИ органов брюшной полости, компьютерная томография и другие методы обследования. При рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях желудка и двенадцатиперстной кишки особо отмечались локализация, размеры, форма, характер язвенного дефекта. Консервативное лечение осуществлялось согласно рекомендациям Европейской ассоциации гастроэнтерологов (Маастрихт III, 2005 г.) [6, 8].

При оценке результатов лечения основные сведения о больных, перенесших различные виды хирургических вмешательств, получены путем анкетирования, амбулаторного и стационарного обследования. Клиническая оценка результатов лечения включала в себя анализ данных анкетирования пациентов, отражающих их субъективное мнение о динамике самочувствия и экспертную оценку лечащих врачей. Результат лечения характеризовали как «улучшение», «без динамики», «ухудшение».

За больными, перенесшими хирургическое лечение, проводилось отдельное систематическое наблюдение. Ежегодно им предлагалось стационарное обследование, проводились курсы консервативного лечения и реабилитации.

Результаты исследования и их обсуждение

Для случаев «старой» язвы характерны малый и средний размеры язвенного дефекта (до 1,0 см в диаметре). Такие размеры верифицированы у 68 больных (80%). Для этого же вида язв типичными являются нарушение эвакуаторно-моторной функции (56 случаев – 65,9%), «сглаженность» болевых ощущений (62 наблюдения – 72,9%), отсутствие зависимости возникновения боли от приема пищи (у 58 больных – 68,2%), ранние, «голодные» и ночные боли констатированы только в каждом четвертом наблюдении (у 21 пациента – 24,7%).

Сведения о вариантах течения язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у людей пожилого и старческого возраста представлены в табл. 2.

Так называемая «старая» ЯБ у людей пожилого и старческого возраста чаще всего проявлялась несколькими клиническими вариантами: диспептическим (превалировали изжога, отрыжка воздухом, запоры, рвота) – констатирован у 14 человек (16,5%) среди 85; болевым (ритм и

периодичность болей в животе нарушены, локализация боли под мечевидным отростком, за грудиной с иррадиацией в левое плечо) также в 14 (16,5%) наблюдениях. В 21 (24,7%) случае диагностирован сочетанный вариант течения т.н. «старой» язвы. У 28 (32,9%) пациентов отмечался латентный вариант заболевания, при котором язвы впервые проявлялись осложнени-

ями (кровотечением, перфорацией, пенетрацией, рубцовой деформацией желудка и двенадцатиперстной кишки). У 8 больных (9,4%) язвенная болезнь протекала бессимптомно и диагностирована как случайная находка. У больных «старой» ЯБ почти в каждом втором случае отмечены слабость, похудание, анемия (44 наблюдения – 51,8%).

Таблица 2

Распределение клинических наблюдений с учетом вариантов течения ЯБЖ и ДПК у людей пожилого возраста

Клинические варианты течения и осложнения ЯБ	Число больных с локализацией язвенного дефекта в					
	желудке при язвах			двенадцатиперстной кишке при язвах		
	«старой» n = 38	«поздней» n = 109	«острой» n = 32	«старой» n = 47	«поздней» n = 61	«острой» n = 20
<i>Без осложнений заболевания</i>						
Бессимптомный	5	5	4	3	4	2
Болевой	7	18	4	7	9	2
Диспептический	6	10	3	8	9	1
Сочетанный	10	63	8	11	18	4
Латентный	10	13	13	18	21	11
<i>С осложнениями язвенной болезни</i>						
Кровотечение	7	10	13	14	8	11
Перфорация	1	1		1	2	
Пенетрация					2	
Кровотечение и пенетрация				2	3	
Перфорация и пенетрация		1		1	2	
Кровотечение и перфорация	1					
Стеноз	1	1			4	

Данные рентгенологических исследований позволяют считать, что при «старой» язве желудка или двенадцатиперстной кишки патологические изменения представлены дефектами слизистой оболочки округлой или овальной форм, окруженными небольшим (чаще до 1 см) воспалительным валом. В большинстве случаев (57 наблюдений из 85, т.е. в 67,1%) так называемая «старая» язва располагается на задней стенке тела желудка или луковицы двенадцатиперстной кишки.

Во всех 85 случаях так называемой «старой» язвы при эндоскопическом исследовании больных в стадии обострения заболевания форма язвы оказывалась округлой (44%), овальной (35%) или щелевидной (21%). Края так называемых «старых» язв были высокими, ровными, дно язвенного дефекта в 73% наблюдений покрыто фибринозными наложениями сероватобелого цвета. Слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки, окружающая

«старые» язвы, отличается повышенной ранимостью и кровоточивостью (66%).

Таким образом, клинические проявления «старой» язвенной болезни у больных пожилого и старческого возраста зависят от локализации язвенного дефекта, его размеров, отличаются невыраженным болевым синдромом, отсутствием в большинстве случаев периодичности болей, а также нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка и замедленным рубцеванием язвенного дефекта.

Так называемая «поздняя» язва желудка и двенадцатиперстной кишки – особая нозологическая форма данного заболевания, отличающаяся от классического варианта течения ЯБ по патогенезу, клинике, рентгенологической и эндоскопической картине. У больных пожилого и старческого возраста так называемую «позднюю» ЯБ в основном (81%) диагностировали на основании данных инструментальных исследований. Сведения анамнеза в этих случаях оказыва-

ются малоинформативными. Клинические проявления «поздней» ЯБ стертые, атипичные и зависят от локализации и диаметра язвенного дефекта.

Среди 170 случаев «поздней» язвы в 9 наблюдениях ЯБ (5,3%) мы выделяли бессимптомный вариант заболевания, когда язва диаметром 0,5–0,7 см обнаруживается при эндоскопическом исследовании в теле или антральном отделе желудка. Болевой вариант так называемой «поздней» язвы характеризуется неинтенсивными болями в эпигастральной области, которые возникают через 1–1,5 час после еды, при локализации язвы диаметром 0,5–3,0 см на малой кривизне желудка (27 случаев – 15,9%). Диспептический вариант «поздней» язвы, в клинической картине которой преобладали отрыжка, изжога, запоры (при локализации язвы диаметром до 0,7 см в антральном отделе), констатирован у 19 (11,2%) пациентов. Сочетанный вариант течения «поздней» язвы чаще всего (у 81 больного – 47,6%) проявлялся болевым синдромом в правом подреберье и эпигастральной области через 1–1,5 часа после приема пищи, ночными болями, снижением аппетита, тошнотой, изжогой, рвотой, неустойчивым стулом, запорами при локализации язвы диаметром 0,5–4,0 см на задней стенке тела желудка или диаметром до 0,7 см в антральном отделе желудка выявлен. В 34 наблюдениях (20%) ЯБ диагностирован латентный вариант, когда язвенная болезнь впервые проявляется осложнениями: кровотечением (при локализации язвы диаметром до 0,7 см в кардиальном и антральном отделах желудка) и перфорацией (при локализации язвы на передней стенке тела желудка и двенадцатиперстной кишки).

При эндоскопическом исследовании желудка и двенадцатиперстной кишки в случаях «поздних» язв в фазе их обострения определялись дефекты в слизистой оболочке этих органов округлой (в 103 случаях – 60,5%) или овальной (у 67 пациентов – 39,5%) форм. Края «поздней» язвы в большинстве случаев (143 наблюдения – 84,1%) были невысокие, с четкими контурами, без выраженного периульцерозного воспаления. Глубина «поздних» язв была различной, дно, как правило, было покрыто фибринозным налетом.

Таким образом, «поздняя» язвенная болезнь у больных пожилого и старческого возраста протекает по бессимптомному, болевому, диспептическому, латентному, сочетанному вариантам, может манифестировать кровотечением или перфорацией, характеризуется язвенным дефектом округлой или овальной формы, преимущественно в антральном

отделе или теле желудка, без инфильтративного вала и значительной воспалительной перестройки рельефа слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

При изучении сведений, касающихся 52 пациентов с острой язвой желудка (32 наблюдения – 61,5%) или двенадцатиперстной кишки (20 случаев – 38,5%) макроскопически отмечались два вида острых язв: плоские (39 случаев – 73,6%) и кратерообразные (13 наблюдений – 26,4%). Острые язвы чаще всего (в 58% случаев) оказываются множественными, их форма округлая (52%) или овальная (31%), реже (17%) – полигональная. Дно острых язв, как правило, составляют некротические ткани с участками гематина. Иногда дно острых язв покрыто серовато-желтым фибрином или сгустком крови. После отторжения некротических масс дно язв желудка и двенадцатиперстной кишки выглядит серо-красным дефектом в слизистой оболочке. Диаметр острых язв колеблется от 2–3 мм до 2–3 см и более. В отличие от хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки вокруг острых язв не образуется периульцерозный воспалительный вал. Вместо него рядом с язвенными дефектами наблюдается ярко-красный ободок воспалительной гиперемии. Глубина острых язв колеблется от 0,5 до 1,0 см. Возможны более глубокие дефекты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, достигающие серозной оболочки этих органов.

Острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, при которых дефект в слизистой оболочке органов достигает мышечного слоя, возникают на фоне стенозирующего атеросклероза в бассейне гастроинтестинальных артерий, обуславливающего ишемиию и микротромбозы с последующим отторжением некротических масс.

Консервативное лечение больных «старой» и «поздней» язвенной болезнью осуществлялось с акцентом на подавление секреции соляной кислоты и пепсина, эрадикацию пилорического хеликобактера, повышение резистентности слизистой оболочки, восстановление координированной антродуоденальной моторики. Адекватной считали терапию, включающую 3–4 препарата разных классов. Данные о результатах консервативного лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных пожилого и старческого возраста представлены в табл. 3.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации гастроэнтерологов (Маастрихт III, 2005 г.) [6, 8], при неосложненной ЯБ допустимо проведение лечения сугубо антибактериальными средствами.

Однако у больных пожилого и старческого возраста, как показывает опыт, предпочтительно использовать меньшие дозы этих препаратов, чем при лечении пациентов молодого и зрелого возрастов. Эрадикацию *Helicobacter pylori* (HP) проводили в случаях язвенного кровотечения или перфорации язвы, а также длительно незаживающих язв, наряду с применением стандартной противоязвенной терапии в течение 6 недель. Для достижения быстрого восстановления структуры слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки при ее язвенных дефектах использовали препараты, подавляющие избыточную кислотно-пептическую про-

дукцию и повышающие резистентность слизистой оболочки. Осуществляли эрадикацию HP, восстанавливали координированную антродуоденальную моторику.

Как следует из данных табл. 3, эффективность лечения больных так называемыми «поздними» язвами желудка и двенадцатиперстной кишки оказывалась существенно выше, чем в случаях оказания медицинской помощи больным так называемыми «старыми» язвами. При этом результаты лечения пациентов с язвами желудка (эффективность лечения – 71,3%) были предпочтительнее, чем таковые у больных язвой двенадцатиперстной кишки (эффективность лечения 39,3%).

Таблица 3

Распределение наблюдений ЯБЖ и ДПК у людей пожилого и старческого возраста с учетом результатов консервативного лечения пациентов

Типы язв	n	Исходы лечения	Число случаев с локализацией язв в	
			желудке	ДПК
Старая	67	Рубцевание язвы	18	5
		Уменьшение язвы в размерах	15	4
		Без перемен	20	5
		Эффективность лечения	32,2%	20%
Поздняя	101	Рубцевание язвы	41	12
		Уменьшение язвы в размерах	26	8
		Без перемен	10	4
		Эффективность лечения	71,3%	39,3%
Острая	35	Рубцевание язвы	14	15
		Уменьшение язвы в размерах	6	-
		Эффективность лечения	62,5%	100%

Общие сведения о методах хирургического лечения больных язвой желудка и две-

надцатиперстной кишки у людей пожилого и старческого возраста представлены в табл. 4.

Таблица 4

Распределение случаев хирургического лечения больных ЯБЖ и ДПК у людей пожилого и старческого возраста с учетом видов операций и типов язв*

Виды операций	Число наблюдений (случаи послеоперационной летальности) при локализации язвенного дефекта в				
	желудке			двенадцатиперстной кишке**	
	«старая» n = 38	«поздняя» n = 109	«острая» n = 32	«старая» n = 47	«поздняя» n = 61
Резекционные	11 (1)	15 (2)	-	3 (1)	11 (2)
Органосохраняющие	5	9	3 (1)	7 (1)	10 (1)
Всего	16 (1)	24 (2)	3 (1)	10 (2)	21 (3)

Примечание: * – операции не проводились в 31 наблюдении по причине отказа больных от хирургического лечения.

** – в 20 случаях острой язвы двенадцатиперстной кишки хирургическое лечение не выполнялось.

Показатель общей послеоперационной летальности составил 12,2% (9 случаев среди 74 клинических наблюдений, при кото-

рых проводились операции). При этом все случаи смертельных исходов констатированы при проведении экстренных операций

(54 хирургических вмешательства), выполненных по поводу осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В случаях планового хирургического лечения указанной патологии (20 наблюдений) летальных исходов отмечено не было.

Как следует из данных табл. 4, чаще всего летальный исход констатирован в группе больных, перенесших вмешательство по поводу так называемой «поздней» язвы желудка. При анализе летальности с учетом вида хирургических вмешательств подтвержден тот факт, что в пожилом возрасте предпочтение должно быть отдано органосохраняющим операциям. Летальность после таких вмешательств составляет 8,8% (6 случаев летальных исходов среди 34 операций) в отличие от резекции желудка, где показатели летальности составили 15%. У больных пожилого и старческого возраста с ЯБ желудка объем операций должен быть минимальным, щадящим, с низким уровнем риска. Применение минимальных по объему операций (ушивание перфоративной язвы или прошивание кровотокащей язвы) оправдано в лечении ЯБ желудка, осложненной кровотечением, перфорацией, а также у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Значительному контингенту больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, госпитализированных в специализированное многопрофильное ЛПУ с преимущественным лечением больных пожилого и старческого возраста оказание медицинской помощи осуществляется вне гастроэнтерологического отделения. В большинстве случаев лечение получают пациенты, у которых язвенная болезнь рассматривается как сопутствующая патология. Вместе с тем численность контингента пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки старших возрастных групп среди лиц, госпитализированных в стационар, неуклонно возрастает. Так же, как увеличивается и удельный вес осложненных форм заболевания. Госпитализация пациентов и их лечение в условиях специализированного отделения улучшает качество медицинской помощи, оказываемой больным ЯБЖ и ДПК.

Улучшение результатов хирургического лечения больных гастродуоденальными язвами возможно на основе принципов индивидуального подхода и выбора оптимального метода лечения.

Заключение. К особенностям ЯБЖ и ДПК у больных пожилого возраста прежде всего относятся: наличие выраженной сопутствующей (в ряде случаев – декомпенсированной) патологии. Консервативное лечение пациентов с так называемыми «ста-

рыми» и «поздними» формами язвенной болезни патогенетически должно основываться на подавлении секреции соляной кислоты и пепсина, эрадикации пилорического хеликобактера, повышении резистентности слизистой оболочки, восстановлении координированной антродуоденальной моторики. Однако в этих случаях необходимо применять меньшие дозы препаратов и проводить профилактику полипрагазии. Хирургические технологии лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки не могут быть однозначными и имеют свои достоинства и недостатки. Вместе с тем при оказании медицинской помощи больным пожилого возраста критерии выбора хирургического лечения существенно отличаются от аналогичных критериев у больных молодого возраста. У больных пожилого возраста приоритет должен отдаваться органосохраняющим операциям с применением минимально травматичных методик.

Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Соколова Г.Н., Черняев А.Я. Хронические язвы у лиц пожилого возраста // Гастроэнтерология. – 2002. – № 1. – С. 84–86.
2. Шевченко Ю.Л., Селезнев И.Ю. О совершенствовании медицинской помощи больным с заболеваниями органов пищеварения // Коллегия МЗ РФ: Материалы коллегии. – М., 2004. – 6 с.
3. Тактика хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением // А.И. Чернооков, Б.А. Наумов, А.Ю. Котаев с соавт. // Анн. хирургии. – 2010. – №1. – С. 12–16.
4. Лобанков В.М. Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века // Хирургия. – 2005. – № 1. – С. 58–64.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста // Рус. медицинский журнал. – 1999. – Т. 7, № 16. – С. 769–772.
6. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 772–781.
7. Гастроэнтерология: Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
8. Возраст и эрадикационная терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / О.Н. Минушкин, Д.В. Володин, И.В. Зверков и др. // Терапевтический архив. – 2007. – № 2. – С. 22–26.
9. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Б., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. – Киев: Здоровье, 1999. – 592 с.

Рецензенты:

Шугаев А.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии им. В.А. Опделя ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», г. Санкт-Петербург;

Мовчан К.Н., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», профессор кафедры хирургии ГОУ ДПО «СПбМАПО им. Н.Д. Монастырского» Росздрава, г. Санкт-Петербург.

УДК 577.121:616.71-007.234

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Трифонова Е.Б.

*ФГУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздравсоцразвития
России, Екатеринбург, e-mail: trifonlab@mail.ru*

В эксперименте на крысах линии Вистар определено значение метаболических систем организма в регуляции уровня минеральной плотности костной ткани при иммобилизации. Остеопороз моделировали ампутацией костей голени правой задней конечности, создавая неопороспособное бедро. Системный ответ организма на иммобилизацию зависел от степени снижения минеральной плотности костной ткани, и обнаружен уже через месяц эксперимента в костной и скелетной мышечной тканях, костном мозге, крови. Метаболическими предикторами регуляции уровня минеральной плотности костной ткани при формировании иммобилизационного остеопороза считаем дефицит магния костной ткани, изменение баланса биоэнергетики на фоне ускорения костного ремоделирования.

Ключевые слова: иммобилизационный остеопороз, костная ткань, метаболизм

THE VALUE OF METABOLIC PROCESSES IN FORMATION OF IMMOBILIZATION-INDUCED OSTEOPOROSIS

Trifonova E.B.

*Federal State Institution «The Ural V.D. Chaklin Research Institute for Traumatology and Orthopaedics
Health ministry and social Development of the Russian Federation»,
Ekaterinburg, e-mail: trifonlab@mail.ru*

There was identified the significance of metabolic systems of the organism in regulation of mineral density of a bone tissue in case of immobilization in the experiment on rats of Vistar. Osteoporosis was modeled by the amputation of bone of shin of the right back extremity, when the thigh was unmoved. A system response of the organism on immobilization was depended on the extent of decrease of mineral density of bone tissue. It was found in the bone and skeletal muscle tissue, bone marrow and blood a month later. There were identified key predictors of bone mineral density decrease to which we refer an expressed magnesium deficiency in bone tissue, change of bioenergetics balance under acceleration of bone remodeling.

Keywords: immobilization-induced osteoporosis, bone tissue, metabolism

Механизмы снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) связаны с балансом процессов ее ремоделирования, которые в значительной степени зависят от функционального состояния обменных процессов остеогенных клеток. Наличие разнообразных механизмов, регулирующих процессы ремоделирования, предполагает существование многочисленных путей, вызывающих конкретные изменения структуры костной ткани. При иммобилизации инициирующим фактором снижения МПК выступает гипокинезия, оказывающая воздействие на все системы организма. Однако единой точки зрения на патогенез иммобилизационного остеопороза (ИОП) в доступной литературе нами не обнаружено.

Цель работы: оценить вклад различных метаболических путей в снижение МПК при иммобилизации.

Материалы и методы исследования

Моделирование ИОП проводили на 100 самцах крыс линии Вистар в возрасте трёх месяцев, у которых ампутировали кости голени правой задней конечности на уровне проксимального отдела, создавая

неопороспособное бедро¹. Через 90–100 суток после операции у животных, по данным морфологии, завершено формирование остеопоротических изменений в костной ткани². У всех крыс в течение года после операции с интервалом в 30 суток исследовали кровь, костный мозг, костную и мышечную ткани оперированной и контрлатеральной конечностей. Группу сравнения составили 40 интактных крыс аналогичного пола и возраста. Всех животных содержали и выводили из опыта в соответствующие сроки эксперимента (эвтаназию выполняли передозировкой эфира) с учетом положений международной конвенции о «Правилах работ с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC).

Для биохимических исследований были взяты бедренные кости животных, очищенные от мышц, сухожилий, периоста; костный мозг, скелетные мышцы, кровь. Тканевые гомогенаты получали методом быстрой заморозки тканей в жидком азоте, далее измельчали в механическом микроизмельчителе, центрифугировали в режиме 0/+4 °С на рефрижераторной высокоскоростной центрифуге Sorval с использованием сахарозной и солевой сред выделения [6].

¹ Операции выполнены канд.мед.наук А.Ю. Кучиевым

² Морфометрия выполнена канд. мед. наук И.П. Кудрявцевой

В костных гомогенатах и в сыворотке крови крыс определяли маркеры костного обмена: активность общей и тартратрезистентной кислой фосфатазы (КФобщ, КФтарт) – метаболический маркер остеокластов, активность общей и термолabileйной щелочной фосфатазы (ЩФобщ, ЩФтерм) – метаболический маркер остеобластов; показатели биоэнергетики: активность лактатдегидрогеназы и малатдегидрогеназы (ЛДГ, МДГ), концентрацию лактата (МК), пирувата (ПВК), общего белка, а также маркеры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС): концентрацию малонового диальдегида (МДА), активность каталазы, пероксидазы. Для определения концентрации макроэлементов (кальций, неорганический фосфат, магний) применяли влажное озольнение в колбах Кьельдаля со смесью уксусного ангидрида и хлорной кислоты (соотношение 1:1) [1]. Исследования выполнены на высокотехнологичном лабораторном оборудовании: биохимическом анализаторе Specific basic (Konelab), ион-селективном анализаторе Microlyte 3 + 2 (Konelab), программируемом фотометре с проточной кюветой Stat Fax 1904 (Medica), спектрофотометре СФ-26 (ЛОМО), гематологическом анализаторе Cell Dyn 1700 (Abbott) унифицированными методами с использованием фирменных тест-систем, контрольных материалов и калибраторов (Konelab, Siemens, Abbott, Medica, Bio Rad

Biomedica, Biosource, Diagnostic systems Laboratories inc.) [6; 8].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена дисперсионным, дискриминантным, регрессионным анализами. Из непараметрических критериев использовали критерии Манна-Уитни, Краскла-Уоллиса, медианный тест, тест Ньюмена-Кейлса. Для построения математической модели ИОП применяли математическое моделирование³.

Результаты исследования и их обсуждение

При развитии остеопоротических сдвигов выявили следующие метаболические особенности костной ткани крыс: рост активностей костных изоферментов кислой и щелочной фосфатаз с превалированием последней, соответственно рост фосфатазного индекса ($FI = \frac{ЩФтерм}{КФтарт}$) с 30 суток иммобилизации, что отражало ускорение костного ремоделирования (табл. 1), которое может сопровождаться потерей костной массы [3].

³ Математическое моделирование выполнено в институте математики и механики УрО РАН канд.ф.-м. наук К.С. Кобылкиным

Таблица 1

Динамика индекса фосфатаз костной ткани крыс при моделировании иммобилизационного остеопороза, ($M \pm m$)

Серия эксперимента	Срок наблюдения (сутки после операции)									
	до опер.	30	60	90	120	150	180	210	240	270
Интактные		15,2 ± 3,4 <i>n</i> = 4	10,0 ± 3,1 <i>n</i> = 5	69,3 ± 21,1* <i>n</i> = 4	68,1 ± 7,6* <i>n</i> = 4	36,8 ± 6,0* <i>n</i> = 5	12,3 ± 5,4 <i>n</i> = 5	10,7 ± 9,9 <i>n</i> = 8	84,8 ± 24,3* <i>n</i> = 5	73,9 ± 16,9* <i>n</i> = 4
Опытные	16,8 ± 7,3 <i>n</i> = 5	33,8 ± 13,1 <i>n</i> = 5	36,4 ± 2,0* <i>n</i> = 5	75,0 ± 30,0* <i>n</i> = 5	978,0 ± 223,0** <i>n</i> = 4	523,0 ± 96,0** <i>n</i> = 4	288,0 ± 107,0** <i>n</i> = 5	10,0 ± 3,4 <i>n</i> = 5	27,3 ± 7,5* <i>n</i> = 5	12,8 ± 3,4* <i>n</i> = 4
		26,5 ± 7,1 <i>n</i> = 5	77,0 ± 37,0** <i>n</i> = 5	105,7 ± 17,5* <i>n</i> = 5	459,2 ± 290,0** <i>n</i> = 4	177,0 ± 53,7** <i>n</i> = 4	183,0 ± 86,0** <i>n</i> = 5	25,0 ± 9,8 <i>n</i> = 5	35,4 ± 10,7 <i>n</i> = 5	55,3 ± 10,6* <i>n</i> = 4

Примечания:

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с интактной группой;

** – $p \leq 0,05$ по сравнению с фоном (до операции);

M – среднее, m – стандартное отклонение, n – число исследований.

Анализ содержания основных макроэлементов костной ткани у опытных крыс показал различный по продолжительности и абсолютной величине дефицит кальция (Ca), неорганического фосфата (Pn) и магния (Mg). Характерное для системного остеопороза снижение уровня Ca в костной ткани [4; 7] в условиях ИОП нами не выявлено, так как значимо низкие его концентрации в костной ткани (ниже в 2 раза,

чем в группе сравнения, $p \leq 0,05$) выявлены только на 90–120 сутки эксперимента. В период 30–90 суток опыта содержание Pn в костной ткани при ИОП ниже в 3,3–4,7 раза ($p \leq 0,05$), чем у интактных крыс. Максимальный прирост Pn в оперированной конечности составил 7,7 ммоль Pn/г ткани ($p \leq 0,05$), в контрлатеральной – 6,6 ммоль Pn/г ткани ($p \leq 0,05$), что ниже физиологического на 34,2%, то есть

дефицит Pn в костной ткани более выражен, чем дефицит Ca. Изменения концентрации Mg костной ткани у интактных и опытных крыс однонаправленны: тенден-

ции роста сменялись снижением, однако уровень Mg при ИОП значимо ниже весь период наблюдения, чем у интактных крыс (табл. 2).

Таблица 2

Динамика концентрации магния костной ткани крыс при моделировании иммобилизационного остеопороза (ммоль/г ткани), ($M \pm m$)

Серия эксперимента		Срок наблюдения (сутки после операции)								
		до опер.	30	60	90	120	150	180	240	270
Интактные			0,91 ± 0,44 <i>n</i> = 6	1,21 ± 0,37* <i>n</i> = 6	2,1 ± 0,6* <i>n</i> = 6	1,11 ± 0,46 <i>n</i> = 4	2,10 ± 0,8* <i>n</i> = 6	2,01 ± 0,74* <i>n</i> = 4	0,63 ± 0,09 <i>n</i> = 7	–
Опыт- ные	оперир. конечность	0,53 ± 0,07 <i>n</i> = 5	0,28 ± 0,07 <i>n</i> = 5	0,35 ± 0,18* <i>n</i> = 5	0,52 ± 0,43* <i>n</i> = 5	0,67 ± 0,06 <i>n</i> = 5	0,66 ± 0,4* <i>n</i> = 4	0,37 ± 0,02* <i>n</i> = 4	0,67 ± 0,08 <i>n</i> = 5	0,32 ± 0,09 <i>n</i> = 4
	контрлат. конечность		0,42 ± 0,03 <i>n</i> = 5	0,14 ± 0,06** <i>n</i> = 5	0,16 ± 0,09* <i>n</i> = 5	0,53 ± 0,15* <i>n</i> = 5	0,62 ± 0,45* <i>n</i> = 4	0,61 ± 0,09* <i>n</i> = 4	0,66 ± 0,05 <i>n</i> = 5	0,33 ± 0,06 <i>n</i> = 4

Примечания:

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с интактной группой;

** – $p \leq 0,05$ по сравнению с фоном (до операции);

M – среднее, *m* – стандартное отклонение, *n* – число исследований.

Обнаруженные значительные нарушения минерализации костного матрикса выглядели следующим образом: дефицит кальция составил до 45% (90–120 сутки), неорганического фосфата – до 80% (30–180 сутки), магния – до 82% (30–240 сутки). Существенное снижение концентрации Pn негативно влияло на образование кристаллов гидроксиапатита, на фосфорилирование полифосфатзависимых ферментов, большое количество которых содержится в остеобластах, поэтому вполне вероятно их метаболическая «инертность», несмотря на обнаруженный нами рост активности ЩФтерм (маркер «ранних остеобластов»), то есть предполагаем нарушение процессов созревания остеобластов. Снижение уровня магния – облигатного кофактора аденилатциклазы-сАМР, которую считают основным регулятором минерализации [9], – также способствовало «неэффе-

ктивному» костеобразованию; а принимая во внимание роль магния в стабилизации рибосом и регуляции пула пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, участие в комплексах MgATP²⁻, его дефицит негативно влиял на анаболические процессы в костной ткани.

К факторам, определяющим течение костного ремоделирования, относят и энергетический потенциал ткани. В оперированной и контрлатеральной конечностях отметили разную динамику активности ЛДГ: снижение к 30 суткам в контрлатеральной конечности сменилось тенденцией роста, а в опытной конечности – наоборот (табл. 3), что связываем с формированием компенсаторного ответа на изменения васкуляризации, а также с активацией свободнорадикальных процессов и перераспределением субстратов окисления, поскольку иммобилизация является стрессорной реакцией.

Таблица 3

Динамика общей активности лактатдегидрогеназы костной ткани крыс при моделировании иммобилизационного остеопороза, МЕ/г ткани, ($M \pm m$)

Серия эксперимента		Срок наблюдения (сутки после операции)									
		до опер.	30	60	90	120	150	180	210	240	270
Интактные			1118 ± 100 <i>n</i> = 5	661 ± 156* <i>n</i> = 4	496 ± 120* <i>n</i> = 6	427 ± 128* <i>n</i> = 5	545 ± 68* <i>n</i> = 4	561 ± 222* <i>n</i> = 4	582 ± 83* <i>n</i> = 7	1215 ± 160 <i>n</i> = 6	59 ± 0,5* <i>n</i> = 4
Опыт- ные	оперир. конечность	912 ± 73 <i>n</i> = 5	570 ± 52* <i>n</i> = 5	117 ± 26** <i>n</i> = 4	288 ± 164* <i>n</i> = 5	409 ± 109* <i>n</i> = 5	299 ± 87** <i>n</i> = 4	270 ± 85* <i>n</i> = 5	625 ± 101 <i>n</i> = 5	1245 ± 169* <i>n</i> = 5	245 ± 136** <i>n</i> = 4
	контрлат. конечность		367 ± 95* <i>n</i> = 5	546 ± 258* <i>n</i> = 4	846 ± 385 <i>n</i> = 5	885 ± 257* <i>n</i> = 5	497 ± 232* <i>n</i> = 4	577 ± 140* <i>n</i> = 5	593 ± 103* <i>n</i> = 5	1052 ± 99* <i>n</i> = 5	372 ± 63* <i>n</i> = 4

Примечания:

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с интактной группой;

** – $p \leq 0,05$ по сравнению с фоном (до операции);

M – среднее, *m* – стандартное отклонение, *n* – число исследований.

Аэробные процессы в костной ткани у опытных крыс активированы в течение всего эксперимента (год наблюдения), за исключением 30 суток (табл. 4). Существенный рост общей активности МДГ

коррелировал с формированием остеопоротических изменений в костной ткани. Максимум активности в оперированной конечности выявили на 60 сутки (в 14,9 раз выше, чем у интактных крыс, $p \leq 0.05$).

Таблица 4

Динамика общей активности малатдегидрогеназы в костной ткани крыс при моделировании иммобилизационного остеопороза, МЕ/г ткани, ($M \pm m$)

Серия эксперимента		Срок наблюдения (сутки после операции)									
		до опер	30	60	90	120	150	180	210	240	270
Интактные			303 ± 139 <i>n</i> = 5	40 ± 9,5* <i>n</i> = 4	29,4 ± 5,8* <i>n</i> = 5	19,4 ± 15,3* <i>n</i> = 4	17,4 ± 3,1* <i>n</i> = 5	82 ± 39 <i>n</i> = 4	27,6 ± 3,6* <i>n</i> = 5	34,3 ± 9,6* <i>n</i> = 5	68 ± 12,5* <i>n</i> = 4
Опыт- ные	опе- рир. конеч- ность	270 ± 33 <i>n</i> = 5	53 ± 15** <i>n</i> = 5	599 ± 29,7** <i>n</i> = 4	519 ± 64** <i>n</i> = 5	178 ± 72* <i>n</i> = 5	252 ± 82* <i>n</i> = 4	186 ± 28** <i>n</i> = 5	208 ± 19 <i>n</i> = 5**	81 ± 11** <i>n</i> = 5	222 ± 34* <i>n</i> = 4
	кон- трлат. конеч- ность		110 ± 68** <i>n</i> = 5	462 ± 115** <i>n</i> = 4	648 ± 89** <i>n</i> = 5	528 ± 218* <i>n</i> = 5	192 ± 64* <i>n</i> = 4	295 ± 34* <i>n</i> = 5	341 ± 106* <i>n</i> = 5	85 ± 25** <i>n</i> = 5	214 ± 43* <i>n</i> = 4

Примечания:

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с интактной группой;

* – $p \leq 0,05$ по сравнению с фоном (до операции);

M – среднее, *m* – стандартное отклонение, *n* – число исследований.

Анализируя динамику активности МДГ, полагаем, что уровень оксигенации костной ткани при ИОП вполне достаточен, что согласуется с данными литературы о высокой степени васкуляризации остеопоротических отломков [2]. Эти данные отражали принципиально иное соотношение аэробных и анаэробных реакций в кости при формировании ИОП – превалирование аэробного окисления, что считаем его патогенетической особенностью, поскольку в норме в костной ткани превалирует анаэробное окисление.

У опытных крыс в сыворотке крови отметили незначительную тенденцию роста фосфатазного индекса (в 1,7 раза по сравнению с фоном), обусловленную более низкой активностью КФтарт в отличие от её активности в костной ткани; значимый рост концентрации кальция на 90–150 сутки (максимум на 120 сутки, $3,16 \pm 0,07$ ммоль/л). Гиперкальциемия, вероятно, связана с потерей «костного» кальция. Диапазон референсных величин концентрации Pn в сыворотке крови интактных крыс составил от 0,8 до 2,7 ммоль/л, а при ИОП – несколько ниже от 0,7 до 2,1 ммоль/л. К периоду окончательного формирования остеопоротических сдвигов в костной ткани (90–105 сутки) уровень магнемии значимо выше в 1,2 раза ($0,81 \pm 0,06$ ммоль/л), чем в группе сравнения ($0,67 \pm 0,12$ ммоль/л).

Метаболический ответ костной ткани и крови при развитии ИОП несколько отличался, что связываем с потерей при иммобилизации части неколлагеновых белков, которые относят к локальным регуляторам остеогенеза [5].

Заключение. Таким образом, проведенный эксперимент показал, что развитие ИОП сопровождалось значимыми изменениями обмена тканей опорно-двигательного аппарата. Метаболический ответ на иммобилизацию формировался уже к 30 суткам, что гораздо раньше, чем по данным морфометрии (90 сутки). Изменения метаболических систем зависели от степени формирования остеопоротических изменений и носили системный характер, поскольку аналогичны в оперированной и контрлатеральной конечностях.

Патогенетическими особенностями снижения МПК при иммобилизации считаем ускорение костного ремоделирования, изменение баланса реакций биоэнергетики и выраженный дефицит магния в костной ткани. В соответствии с полученной нами математической моделью экспериментального ИОП (Положительное Решение от 21.10.2010 о выдаче Патента РФ на изобретение по Заявке № 2009137915 /053607/) к основным предикторам снижения МПК в условиях иммобилизации относим уровень магния в костной ткани и баланс реакций биоэнергетики тканей опорно-двигательного аппарата [10].

Список литературы

1. Биохимические исследования зрелой костной ткани и дистракционного регенерата кости: информационное письмо / сост.: К.С. Десятниченко. – Курган: РНЦ ВТО, 1992. – 12 с.
2. Гюльназарова С.В. Иммобилизационный остеопороз: патогенез и принципы лечения несращений костей на этом фоне. Обзор литературы и собственные данные // Вестник травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина. – 2010. – № 2. – С. 5–12.
3. Долгов В.В. Лабораторная диагностика обмена костной ткани / В.В. Долгов, И.П. Ермакова // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – № 4. – С. 29–39.
4. Ермакова И.П. Гормональная и клеточная регуляция ремоделирования и потерь костной ткани у мужчин после ортотопической трансплантации сердца / И.П. Ермакова, М.Ш. Хубутя, И.А. Пронченко [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2006. – № 1. – С. 2–5.
5. Лунева С.Н. Биохимические аспекты влияния низкомолекулярных неколлагеновых белков костного матрикса на заживление внутрисуставных переломов / С.Н. Лунева, И.В. Шипицына, А.Н. Накоскин // Остеопороз и остеоартроз – проблема XXI века: материалы научно-практической конференции с международным участием (Курган, 7-8 октября 2009 года). – Курган, 2009. – С. 135–136.
6. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): учебное пособие. / под ред. проф. М.И. Прохоровой. – Л.: ЛГУ, 1982. – 272 с.
7. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: практическое руководство для врачей / Л.Я. Рожинская. – 2-е изд. – М.: Мокеев, 2000. – 196 с.
8. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н.У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
9. Chek J.B. Effects of hypokinesia on cyclic nucleotides and hormonal regulation of calcium metabolism in rats / J.B. Chek, A.I. Laniko // East. Afr. Med. J. – 2002. – Vol. 79, № 4. – P. 210–213.
10. Trifonova E.B. Modeling of the immobilized osteoporosis / E.B. Trifonova, K.S. Kobylkin // Osteoporosis Int. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 305.

Рецензенты:

Данилова И.Г., д.б.н., зав. лабораторией морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения, г. Екатеринбург;

Базарный В.В., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной и микробиологической диагностики, главный научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ ГОУ ВПО «Уральской государственной медицинской академии Росздрава», г. Екатеринбург.

УДК 616.72-007.17-08-036.838:615.83

МОРФОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ударцев Е.Ю.

Санаторий «Altai-WEST», Белокураха, e-mail: info@altai-west.ru

Представлены данные морфогистохимического исследования структурных компонентов коленного и тазобедренного суставов у 78 пациентов с посттравматическим остеоартрозом тазобедренного и коленного суставов I-III стадии. Установлено, что на I стадии заболевания происходит активизация репаративных процессов в синовиальной среде поврежденного сустава, на II стадии их интенсивность незначительно снижается. В этих условиях становится возможной индукция реакций, направленных на стимуляцию регенерации суставного хряща, улучшения вязко-эластических свойств синовиальной жидкости и нормализации гомеостаза поврежденного сустава. На III стадии в хрящевой ткани резко повышается содержание низкомолекулярных протеогликанов и гликозаминогликанов, а в синовиальной жидкости – низкополимерных молекул ПГ/ГАГ, полимерность гиалуроновой кислоты снижается, отсутствует комплекс гиалуроновая кислота/протеогликан, невозможным становится развитие продуктивных репаративных реакций.

Ключевые слова: посттравматический остеоартроз, синовиальная среда сустава, морфогистохимические исследования, регенерация

MORPHOHISTOCHEMICAL ASPECTS OF THE CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRITIS OF MAJOR JOINTS OF LOWER LIMBS

Udartsev E.U.

Spa resort «Altai-West», Belokutikha, e-mail: info@altai-west.ru

The data of morphohistochemical research of structural components of knee and thigh joints among 78 patients with posttraumatic osteoarthritis of knee and thigh joints I-III stages was submitted. It is established that in the I stage of illness the activating of reparative processes in the synovial medium of the injured joint appears, in the II stage their intensity slightly decreases. Under the circumstances the induction of evocations directed to the regeneration stimulation of articular cartilage becomes possible as well as the mucilaginous elastance of synovial fluid and homeostasis annealing of the injured joint. In the III stage in cartilaginous tissue the content of low-molecular proteoglycans and glycosaminoglycans increases sharply and in synovial fluid – low-polymeric molecules PG/GAG, polymery of hyaluronic acid decreases, hyaluronic acid/proteoglycans complex is absent, the developing of efficient reparative reactions becomes impossible

Keywords: posttraumatic osteoarthritis, synovial medium of the joint, morphohistochemical research, regeneration process

Согласно современным представлениям, целью лечения посттравматического остеоартроза (ПТОА) является стабилизация дегенеративно-дистрофического процесса в суставе [7, 9, 10], На сегодняшний день при консервативном лечении ПТОА наиболее часто применяются лечебные физические факторы и средства базисной медикаментозной терапии [1, 4, 8], основная задача которых в оказании стимулирующего влияния на репаративные процессы в синовиальной среде поврежденного сустава. Успешное решение этой задачи зависит от морфологических и биохимических особенностей хряща, синовиальной жидкости и синовиальной оболочки, которые могут быть различны в зависимости от стадии заболевания [2, 3]. При этом неоднозначной становится и вероятность развития продуктивных репаративных реакций в структурных компонентах сустава [5, 6], что затрудняет как обоснование и планирование

лечебных мероприятий, так и прогнозирование результатов лечения.

Цель исследования – изучить морфогистохимические особенности структурных компонентов сустава в зависимости от стадии суставного процесса для обоснования возможностей консервативной терапии больных посттравматическим остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования явились 78 человек в возрасте от 20 до 45 лет с посттравматическим остеоартрозом I–II–III стадии по классификации (J. Kellgren & J. Lawrence, 1957) тазобедренного (ТБС) и коленного (КС) суставов. Все хирургические вмешательства выполнены на базе отдела эндопротезирования и артроскопической хирургии суставов Новосибирского НИИТО Росмедтехнологий (зав. отделом – д.м.н, проф. В.М. Прохоренко). У 29 (37,2%) больных с ПТОА КС I-II-II стадии предоперационно производили пункционный забор 3–6 мл синовиальной жидкости. У 49 (62,8%) больных с ПТОА КС и

ТБС I-II-III стадии интраоперационно производили забор хрящевой ткани в объеме 2–5 мм³ вне нагружаемой зоны. Полученные материалы в стерильной упаковке направляли для биохимического и морфологического исследования.

Морфогистохимические исследования структурных компонентов сустава выполнены в лабораторно-экспериментальном отделе Новосибирского НИИ-ТО (руководитель – Засл. деятель науки, д.м.н., проф. А.М. Зайдман). У больных предоперационно производили пункционный забор 3–6 мл синовиальной жидкости. При выполнении артроскопических вмешательств тяжесть повреждений оценивали по классификации Outerbridge (1999) Интраоперационно производили забор хрящевой ткани в объеме 2–5 мм³ вне нагружаемой зоны. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а так же методом Ван-Гизон. Тучные клетки выявляли окраской по Гимза. Проводили гистохимические реакции на гликоген и гликопротеиды – ШИК-реакцию с обработкой контрольных срезов амилазой; гликозаминогликаны – с окраской толуидиновым синим при разных значениях pH; окраской альциановым синим по Стилдену. На криостатных срезах исследовали активность окислительно-восстановительных ферментов и кислотной фосфатазы (метод азосочетания с использованием AS-нафтолов).

Биохимически выделяли гликозаминогликаны (ГАГ) из синовиальной жидкости. Был использован универсальный метод разрушения избытка белков папаином (Шараев П.Н. и др., 1987). Присутствие гиалуроновой кислоты (ГК) определяли после добавления спирта к синовиальной жидкости, предварительно

обработанной папаином. Количество ГК определяли по присутствию гексуроновых кислот. Гексуроновые кислоты определяли карбазоловым методом (Bitter T., Muir H.M., 1962). Сульфатированные ГАГ определяли методом, предложенным Йонгом в 1989 году. Для определения содержания галактозы использовали метод Roe J.H. Присутствие ГАГ/протеогликаны (ПГ) в синовиальной жидкости визуализировали методом горизонтального электрофореза в 1% геле агарозы в 0,1 M трис-ацетатном буфере pH 7,3 (Bjornsson S., 1993).

Обработку полученных результатов исследования проводили с использованием программы SPSS.13 for Windows, с помощью которой вычисляли средние значения M , стандартное отклонение δ , стандартные ошибки средних m . Для проверки вида распределения изучаемых показателей использовали одновыборочный тест Колмогорова-Смирнова. Для проверки достоверности различий между исследуемыми группами, в которых данные были распределены по нормальному закону, использовали t -критерий Стьюдента. В случае отличия вида распределения изучаемых переменных от нормального гауссового распределения достоверность различий проверяли при помощи непараметрических критериев: U -критерия Манна-Уитни. Для всех показателей была отвергнута нулевая гипотеза на уровне значимости 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты биохимического исследования хрящевой ткани и синовиальной жидкости у исследуемых пациентов представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Биохимический анализ гликозаминогликанов хрящевой ткани на начальных стадиях посттравматического остеоартроза ($M \pm m$)

Показатель	Значение		
	I стадия	II стадия	Норма
Уроновые кислоты, мкг/мг	-	19,35 ± 2,54	22,82 ± 3,57
Галактоза, мкг/мг	-	49,40 ± 5,03*	31,00 ± 3,72
Сульфатированные ГАГ, мкг/мг	-	20,65 ± 2,55*	51,21 ± 7,45
Соотношение ХС/КС	-	1,0:1,7	1:1
Соотношение Sгаг и суммы ХС+КС, в %	-	13,0 ± 1,0*	41,5 ± 4,2

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с нормальными величинами.

Таблица 2

Биохимический анализ гликозаминогликанов синовиальной жидкости на различных стадиях посттравматического остеоартроза ($M \pm m$)

Показатель	Значение		
	I стадия	II стадия	Норма
Уроновые кислоты, мг/мл	0,64 ± 0,08*/**	0,25 ± 0,05*	1,20 ± 0,15
Галактоза, мг/мл	1,36 ± 0,12*/**	1,04 ± 0,15*	0,81 ± 0,07
Сульфатированные ГАГ, мг/мл	0,27 ± 0,032*/**	0,06 ± 0,01*	0,24 ± 0,02
Соотношение ХС/КС	1,0:1,4	1,0:2,6	1,0:0,5

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с нормальными величинами; ** – $p < 0,05$ по сравнению с величинами при II стадии ПТОА.

При проведении электрофореза протеогликанов хряща и синовиальной жидкости было установлено, что:

- количество уроновых кислот в хряще на II стадии посттравматического артроза на 15,2% ниже нормальных величин и составляет $19,35 \pm 2,54$ мкг/мг;

- в синовиальной жидкости на II стадии заболевания количество уроновых кислот уменьшено более чем на 80% относительно нормальных значений ($p < 0,01$), на фоне одновременного уменьшения размеров молекул;

- происходит уменьшение концентрации комплексов гиалуроновой кислоты и протеогликанов в синовиальной жидкости;

- количество галактозы в хрящевой ткани на II стадии достоверно возрастает в 1,6 раза, что свидетельствует о развитии стойких дегенеративных изменений в суставе хряще;

- изменении количества галактозы в синовиальной жидкости характеризуется ее увеличением в 1,7 раза на I стадии и в 1,3 раза на II стадии ($p < 0,01$), тем самым отражая активизацию анаболических реакций в тканях сустава на I стадии за счет поступления ГАГов из тканей в СЖ, и наоборот, снижение интенсивности этих процессов – на II стадии;

- общее количество гликозаминогликанов в хрящевой ткани и синовиальной жид-

кости на I стадии заболевания может оставаться в пределах нормальных величин, тогда как на II стадии их количество значительно ниже нормальных значений;

Таким образом, выявленные особенности свидетельствовали, что у этих больных сохранены репаративные потенции синовиальной среды сустава, что обосновывает проведение консервативной терапии путем индукции процессов регенерации.

Иная картина наблюдалась у больных с ПТОА III стадии. При микроскопическом исследовании было отмечено, что хрящ сохранен на всем протяжении, но имеет неодинаковую толщину: сужен в центральной области и утолщен по краям.

В центрально-латеральной области отмечены резкое истончение и деформация хряща, поверхностные и глубокие очаги разволокнения матрикса хряща. Единичные узур проникали на две трети толщины хряща. По краю узур располагались изогенные группы, содержащие по 4-6 клеток (рис. 1).

Хондроциты с мелкими округлыми базофильно окрашенными ядрами и β -метахромазией цитоплазмы, располагались в матриксе неравномерно, преимущественно по одиночке, встречаются единичные изогенные группы, содержащие по 3-5 клеток в одной лакуне (рис. 2).

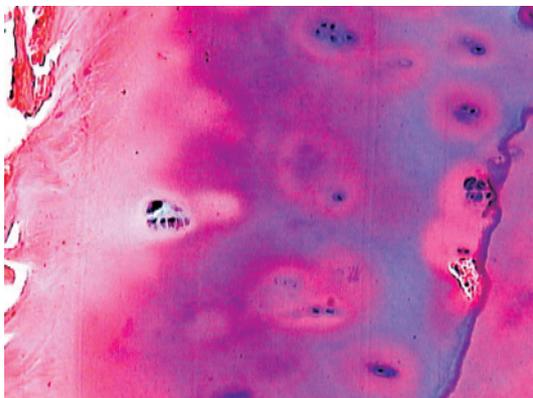


Рис. 1. Дистрофические изменения суставного хряща с очагами разволокнения и нарушением клеточной архитектоники. Окр. гематоксилином и эозином $\times 100$

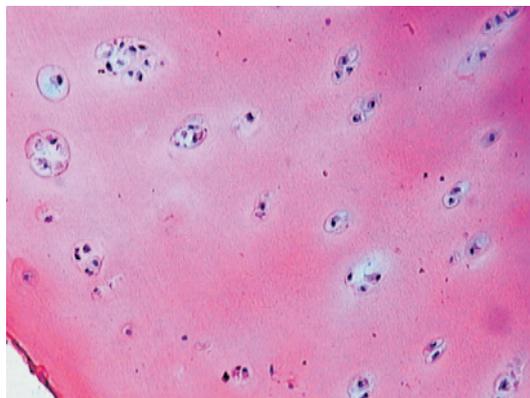


Рис. 2. Снижение клеточной популяции с выраженными дистрофическими изменениями в хондроцитах суставного хряща. Окр. гематоксилином и эозином $\times 100$

Переходная зона была сохранена, имела различную толщину, построена из хондроцитов, расположенных в матриксе по одиночке. Единичные лакуны содержали два хондроцита. В глубоких зонах архитектоника была нарушена. Хондроциты располагались беспорядочно в матриксе, как по одиночке, так и мелкими изогенными группа-

ми, содержащими по 2-4 клетки. Наблюдаются единичные колонковые структуры, местами располагающиеся косо к поверхности хряща. В этих зонах клетки имеют в основном мелкие, часто пикнотически сморщенные ядра и скудную цитоплазму. Во всех отделах матрикс бледный, с очагами слабой базофилии (рис. 3).

В синовиальной оболочке наблюдалась выраженная гиперплазия, ее толщина составила $459,53 \pm 0,94$ мкм (рис. 4). На поверхности синовиоциты располагались в 1–4 ряда, наблюдались мелкие очаги пролиферации

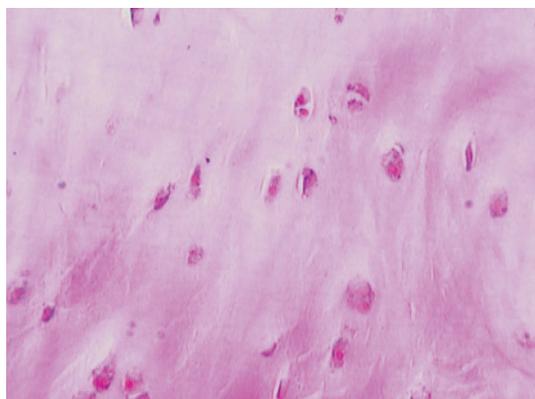


Рис. 3. На фоне разволокнения матрикса хряща хондроциты с пикнотичными ядрами и сморщенной цитоплазмой. ШИК-реакция $\times 200$

до 6–8 рядов, толщиной $42,29 \pm 0,47$ мкм. В основном веществе покровного слоя отмечалась от умеренной до выраженной диффузная пролиферация синовиоцитов с периваскулярным их расположением.

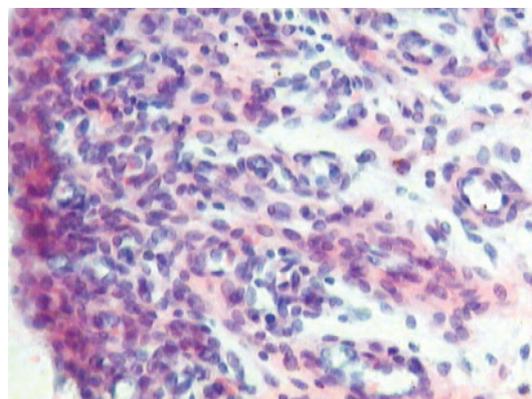


Рис. 4. Выраженная гиперплазия синовиальной оболочки, в основном веществе пролиферация синовиоцитов. Окр. гематоксилином и эозином $\times 100$

В собственном веществе покровного слоя наблюдалась пролиферация фибробластов и фиброцитов, уплотнение стромы. Сосуды микроциркуляторного русла были извитыми, их просвет расширен, часть подошла вплотную к поверхности синовиальной оболочки, образуя т.н. «люки». В части капилляров стенки были утолщены, просвет частично облитерирован. Наблюдалась умеренная гиперплазия ворсин., единичная очаговая пролиферация синовиоцитов на поверхности (до 6–8 рядов) и диффузная выраженная пролиферация синовиоцитов в основном веществе ворсин (рис. 5).

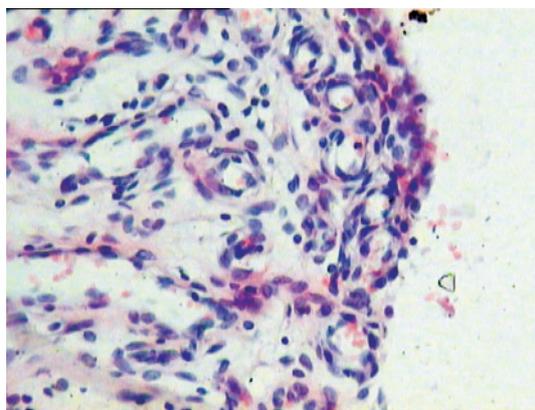


Рис. 5. Расширенные кровеносные капилляры в основном веществе синовиальной оболочки, «люки» на поверхности. Окр. гематоксилином и эозином $\times 100$

При исследовании путей гемо- и лимфо-микроциркуляции синовиальной мембраны выявлено расширение всех разновидностей капилляров поверхностной кровеносной сети (капилляры, формирующие ячеистые сети и петли; синусоидные капилляры, находящиеся под синовиальными клетками; капилляры синовиальных ворсинок). Параллельно с преобразованиями кровеносных капилляров поверхностной сосудистой сети наблюдалось незначительное расширение просвета посткапилляров и венул, лимфатических капилляров и посткапилляров. Также наблюдались преимущественно умеренная очаговая периваскулярная лимфоплазмочитарная инфильтрация, в строме и на поверхности покровного слоя встречались мелкие скопления гемосидерофагов и мелкие кальцификаты, около кровеносных капилляров обнаруживалось умеренное количество тучных клеток. Коллагеново-эластические слои характеризовались умеренным утолщением волокон, склеротическими изменениями, гипертрофией стенок сосудов гипертрофированы с лимфоплазмочитарной инфильтрацией.

Биохимические характеристики хрящевой ткани и синовиальной жидкости на III стадии ПТОА также имели свою специфику (табл. 3 и 4).

Из табл. 3 и 4 видно, что в хрящевой ткани содержание протеогликанов и гликозаминогликанов низкое, среди них большое количество низкополимерных молекул. В синовиальной жидкости преобладают

низкополимерные молекулы ПГ/ГАГ, полимерность гиалуроновой кислоты низкая, комплекса гиалуроновая кислота/протеогликанов нет.

Таблица 3

Биохимический анализ гликозаминогликанов хрящевой ткани на III стадии посттравматического остеоартроза

Показатель	Значение	
	III стадия	Норма
Уроновые кислоты, мкг/мг	14,58 ± 1,36*8*	22,82 ± 3,57
Галактоза, мкг/мг	27,64 ± 2,54	31,00 ± 3,72
Сульфатированные ГАГ, мкг/мг	31,00 ± 3,19*	51,21 ± 7,45
Соотношение ХС/КС	1,0:1,9*	1:1
Соотношение Sгаг и суммы ХС+КС, в %	47,6 ± 6,4	41,5 ± 4,2

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с нормальными величинами.

Таблица 4

Биохимический анализ гликозаминогликанов синовиальной жидкости на III стадии посттравматического остеоартроза (в мг/мл)

Показатель	Значение	
	III стадия	Норма
Уроновые кислоты, мг/мл	0,84 ± 0,07*	1,20 ± 0,15
Галактоза, мг/мл	1,90 ± 0,17*	0,81 ± 0,07
Сульфатированные ГАГ, мг/мл	0,09 ± 0,06*	0,24 ± 0,02
Соотношение ХС/КС	1,0:1,5*	1,0:0,5

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению нормальными величинами.

Проведение электрофореза протеогликанов хряща и синовиальной жидкости позволило сделать следующие заключения:

- на III стадии количество уроновых кислот в хрящевой ткани было увеличено до 70%, при этом комплекс гиалуроновой кислоты и протеогликанов в синовиальной жидкости резко снижен;

- в хряще больных с III стадией посттравматического остеоартроза количество галактозы было незначительно ниже контрольных значений (89,2%);

- в синовиальной жидкости на III стадии количество галактозы увеличено до 235%;

общее количество гликозаминогликанов на III стадии заболевания было значительно снижено;

- в синовиальной жидкости и в хрящевой ткани заболевания отмечается преобладание кератансульфата, что характеризует развитие посттравматического артроза как остротекущий процесс, на который ткани сустава реагируют интенсивным развитием процесса фиброза.

Таким образом, на III стадии посттравматического остеоартроза характерны

ми изменениями были параллельно протекающие деструктивные и неполноценные репаративно-регенераторные процессы в хряще, сопровождающиеся выраженным субхондральным склерозом и появлением в подлежащей костной ткани очагов остеопороза, изменением формы сустава, разволокнением и деструкцией хряща в нагружаемых зонах, появлением обширных бесклеточных участков. Изменения синовиальной оболочки характеризовались хроническим гиперпластическим синовитом с нарушением транскапиллярного и транссиновиального обмена. В хрящевой ткани содержание протеогликанов и гликозаминогликанов было низким, среди них большое количество низкополимерных молекул. В синовиальной жидкости преобладали низкополимерные молекулы ПГ/ГАГ, полимерность гиалуроновой кислоты была низкой, комплекс гиалуроновая кислота/протеогликанов отсутствовал.

Выводы

Полученные в ходе выполнения настоящей работы результаты морфогистохимиче-

ского исследования показали, что на I стадии заболевания происходит активизация репаративных процессов в синовиальной среде поврежденного сустава, на II стадии их интенсивность незначительно снижается. Следовательно, на начальных стадиях ПТОА в структурных компонентах поврежденного сустава существует возможность индукции продуктивных репаративных реакций в суставе, направленных на стимуляцию регенерации суставного хряща, улучшение вязко-эластических свойств синовиальной жидкости и нормализацию гомеостаза поврежденного сустава.

На III стадии заболевания параллельно протекают деструктивные и неполноценные репаративно-регенераторные процессы в хряще, которые сопровождаются выраженным субхондральным склерозом и появлением в подлежащей костной ткани очагов остеопороза, изменением формы сустава, разволокнением и деструкцией хряща в нагружаемых зонах, хроническим гиперпластическим синовитом с нарушением транскапиллярного и транссиновиального обмена, резким повышением содержания в хрящевой ткани низкомолекулярных протеогликанов и гликозаминогликанов, появлением в синовиальной жидкости низкополимерных молекул ПГ/ГАГ, снижением полимерности гиалуроновой кислоты, отсутствием комплекса гиалуронової кислоты/ протеогликаны. В этих условиях развитие продуктивных репаративных реакций невозможно, а консервативная терапия в отношении стабилизации дегенеративно-дистрофического процесса в поврежденном суставе не эффективна.

Список литературы

1. Алексеева Л.И. Перспективы хондропротективной терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. – 2003. – № 4. – С. 83–86.
2. Байтов В.С. Современные возможности диагностики и консервативного лечения остеоартроза коленного и тазобедренного суставов: дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – С. 79–93.
3. Виноградова Е.В. Механизмы деструкции и регенерации хряща коленного сустава при остеоартрозе // Ортопед. травматол. – 2000. – № 2. – С. 97–98.
4. Григорьева, В.Д. Медицинская реабилитация больных остеоартрозом / В.Д. Григорьева, Г.О. Шавианидзе // Вопр. курортол. – 2007. – №6. – С. 46–50.
5. Дедух Н.В., Жигун А.И., Ролик А.В. Регенерация суставного хряща: достижения и перспективы // Ортопед. травматод. – 1997. – №3. – С. 25–29.
6. Дубровин Г.М. Система комплексного лечения и реабилитации больных с деформирующим остеоартрозом коленного сустава: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Курск, 2003. – 40 с.
7. Корнилов Н.Н., Новоселов К.А., Корнилов Н.В. Современные взгляды на этиопатогенез, принципы диагностики и консервативную терапию дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2002. – №2. – С. 47–59.
8. Поворозник В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований // РМЖ. – 2006. – Т.14, №4. – С. 1–5.
9. Jordan K.M., Arder N.K., Doherty M. et al. EULAR recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. – 2003. – №62. – P. №1145–1155.
10. Kotobuki N., Hirose M., Takakura Y., Ohgushi H. Cultured autologous human cells for hard tissue regeneration: preparation and characterization of mesenchymal stem cells from bone marrow // Artificial Organs. – 2004. – №28(1). – P. 33–39.

Рецензенты:

Кулишова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины, ФПК И ППС ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава», г. Барнаул;
Андросов В.Н., к.м.н., зав. отделением санатория «Белокуриха» ЗАО «Курорт Белокуриха», г. Белокуриха.

УДК 615.246.9.322:616.12-08:612.398.122

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО АНТИОКСИДАНТА «КАРДИОДОКТОР» НА УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА, КАК ФАКТОРА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Федоров В.С.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, e-mail: mail@izhdok.com

В исследовании ста пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца приведены данные о влиянии растительного антиоксиданта в льняном масле с добавлением витаминов группы В на показатели атеросклероза. В ходе исследования было показано, что «Кардиодоктор» при курсовом 30-дневном приеме нормализует не только общепринятые показатели атеросклероза, такие как общий холестерин, липопротеиды низкой плотности и триглицериды, но и достоверно снижает повышенный уровень гомоцистеина, оказывая позитивное действие на клиническое течение ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии, и повышает качество жизни у этой категории больных.

Ключевые слова: кардиодоктор, гомоцистеин

ASSESSMENT OF PLANT ANTIOXIDANTS «KARDIODOKTOR» AT HOMOCYSTEINE, AS RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Fedorov V.S.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: mail@izhdok.com

In a study of one hundred patients with hypertension and coronary heart disease presents data on the effect of plant antioxidants in linseed oil with the addition of B vitamins on parameters of atherosclerosis. The study showed that «Kardiodoktor» at course 30-day admission normalizes not only the common indicators of atherosclerosis, such as total cholesterol, LDL and triglycerides, but also significantly reduced elevated homocysteine levels, providing a positive effect on the clinical course of coronary artery disease heart and hypertension, and improves quality of life in these patients.

Keywords: kardiodoktor, homocysteine

Лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний является насущной потребностью отечественного здравоохранения. Разработка новых методов лечения с использованием растительных натуральных препаратов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний становится в последнее время довольно актуальной задачей и привлекает внимание ученых всего мира.

Одним из наиболее значимых механизмов, через которые реализуются действия всех факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) – окислительный стресс. Накопление свободных радикалов инициирует повреждающее действие на целостность и функционирование не только кардиомиоцитов, но и эндотелиальной стенки сосудов, запуская атеросклеротический процесс. К общепринятым маркерам атеросклероза (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности – ЛПНП, триглицериды), сравнительно недавно стали относить и гомоцистеинемию (ГМЦ). Достоверную взаимосвязь повышения концентрации ГМЦ в плазме крови и увеличение риска ИБС установили в ходе Фремингенского исследования еще в 1996 г.

С. Boushey [1] обнаружил закономерность повышения уровня ГМЦ на

5 мкмоль/л с увеличением риска возникновения острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на одну третью часть. Высокая концентрация ГМЦ в крови ведет к созданию условий для развития и прогрессирования атеросклероза.

Препарат «Кардиодоктор» был разработан на основе базового растительного антиоксиданта «Сосудистый доктор», в состав которого входят биофлавоноиды (травы тимьяна, душицы, цветки бессмертника, корень девясила высокого, корень и корневища валерианы лекарственной) в льняном масле (Омега-3 жирные кислоты). Технология экстракции растительных антиоксидантов в льняном масле (патент RU №2155062 от 10 ноября 1999 г.) показала высокую клиническую эффективность у пациентов с ИБС и артериальной гипертонией (АГ), подтвержденную с помощью целого ряда объективных биохимических и инструментальных маркеров ИБС и атеросклероза.

В состав «Кардиодоктора», кроме перечисленных ингредиентов, входящих в состав «Сосудистого доктора», были введены витамины группы В (В₁, В₂, В₆). «Кардиодоктор» выпускается компанией «Фитогаленика» в соответствии с ТУ 9197-007-18733447-07.

Цель исследования

В связи с тем, что в опубликованной литературе [2, 3, 4, 6] имеется достаточное количество сведений о влиянии витаминов группы В на показатели атеросклероза, мы провели анализ эффективности влияния «Кардиодоктора» не только на уровень общепринятых и известных маркеров атеросклероза и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и определили содержание уровня гомоцистеина.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие всего 100 добровольцев с ИБС и АГ. Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 3,4$. Из них 50 пациентов принимали препарат «Кардиодоктор» в дозе 1 капсула 3 раза в день, остальные 50 пациентов составили контрольную группу. Кроме «Кардиодоктора» паци-

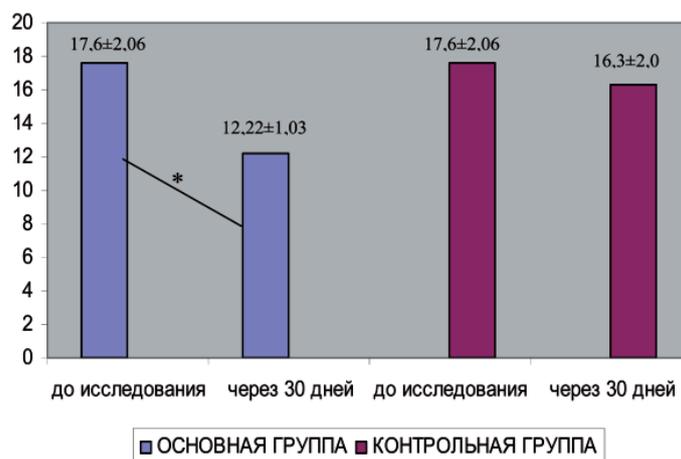
енты принимали традиционную общепринятую лекарственную терапию с использованием нитратов, β -блокаторов, ИАПФ и мочегонных. В контрольной группе пациенты принимали традиционную медикаментозную терапию. В обеих сравниваемых группах из лечения были исключены препараты противоросклеротического действия.

В исследование были включены только те пациенты, у которых уровень ГМЦ был зафиксирован выше нормативных значений. Одновременно мы определяли и влияние «Кардиодоктора» на содержание общепринятых маркеров атеросклероза (общий холестерин, ЛПНП, триглицериды).

При статистической обработке материала исследования был использован пакет прикладных программ «Microsoft Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке показана динамика уровня ГМЦ у пациентов сравниваемых групп.



Динамика уровня гомоцистеина у пациентов сравниваемых групп ($n = 50$):

* – достоверность внутри группы при $p < 0,05$

Содержание гомоцистеина в сыворотке крови варьировало в пределах 9,6–15,54 мкмоль/л, что значительно превышало средние нормативные значения у здоровых людей ($7,9 \pm 0,61$ мкмоль/л).

В табл. 1 показана динамика уровня общепринятых маркеров атеросклероза при курсовом применении «Кардиодоктора».

Как видно из табл. 1, курсовой тридцатидневный прием «Кардиодоктора» достоверно уменьшал уровень не только общего холестерина, но и его фракции – ЛПНП, а также уровень триглицеридов, благотворно влияя на процесс атеросклероза, снижая риск возникновения ИБС и инфаркта миокарда. Одновременно мы получили и достоверное уменьшение уровня более тонкого и раннего маркера атеросклероза – гомоцистеина.

Достоверное уменьшение уровня гомоцистеина в основной группе составило

28%. Изменение динамики содержания гомоцистеина у пациентов контрольной группы осталось практически без динамики. Таким образом, полученные данные под-

Таблица 1

Динамика общепринятых маркеров атеросклероза у пациентов основной группы

Показатели	До лечения	Через 30 дней
Общий холестерин (ммоль/л)	$6,4 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,2$
ЛПВП (ммоль/л)	$1,6 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$
ЛПНП (ммоль/л)	$3,7 \pm 0,2$	$3,0 \pm 0,1$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,6 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,1$

Примечание: * – достоверность различия на уровне $p < 0,05$.

тверждают действие витаминов группы В на уровень гомоцистеина, что позволяет использовать «Кардиодоктор» намного шире, в том числе для профилактики ОНМК, ИБС и острых инфарктов миокарда [2, 3, 4]. Исследования [4, 6] показывают, что длительное и регулярное употребление витаминов группы В снижает риск развития ИБС более чем на 30%.

Проведенный анализ действия «Кардиодоктора» показал, что курсовой прием пре-

парата не вызывал достоверного изменения динамики артериального давления (АД) (как систолической, так и диастолической составляющей). Отсутствие достоверного действия на показатели АД, в отличие от антиоксиданта «Сосудистый доктор», по-видимому, связано с тонизирующим влиянием витаминов группы В на организм в составе «Кардиодоктора». Эти данные согласуются и с показателями эхокардиографии (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная динамика некоторых показателей эхокардиографии у пациентов сравнительных групп

Показатели	I основная		II контрольная	
	До приема	Через 30 дней	До приема	Через 30 дней
ДТЕ (м/сек)	170 ± 3,4	183,3 ± 4,6	164 ± 5,2	172 ± 9,4
ФВ (%)	62,5 ± 1,1	65,0 ± 0,7	65,0 ± 0,7	68,2 ± 2,9
КСО ЛЖ (мл)	38,0 ± 3,5	39 ± 3,2	39 ± 3,2	40,8 ± 1,8
КДР ЛЖ (мм)	50,5 ± 0,7	49,7 ± 0,3	49,7 ± 0,3	47,0 ± 2,3

Примечания:

* – достоверность показателей между группами при $p < 0,05$;

ДТЕ – давление наполнения левого желудочка;

ФВ – фракция выброса;

КСО ЛЖ – систолический объем левого желудочка;

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка.

Увеличение, хоть и незначительное, градиента давления наполнения левого желудочка (ДТЕ) и фракции выброса левого желудочка показывает, на первый взгляд, несколько негативный характер действия препарата на организм у больных с ИБС. Однако это увеличение настолько мало и несущественно, что скорее всего не имеет практического значения, хотя и подтверждает тонизирующее действие витаминов группы В на организм.

По основным клиническим симптомам заболеваний (головная боль, приступы стенокардии, изменение артериального давления) «Кардиодоктор» не ухудшал клинического течения заболевания и не влиял на частоту сердечных сокращений. Наоборот, все пациенты отмечали увеличение работоспособности и концентрации внимания, улучшение настроения и бодрость.

Выводы

Как показывают многочисленные клинические исследования, тиамин (витамин В₁) восстанавливает различные нарушения сердечной деятельности, связанные с уменьшением сократительной способности миокарда [4, 6].

Второй витамин – рибофлавин – препятствует повреждению миокардиоцитов, и наконец, третий витамин В – пиридоксин уменьшает содержание гомоцистеина.

Известные американские ученые Б. Эймс и Т. Авокайтис в своих многочисленных исследованиях показали, что витамины группы В играют ключевую роль в борьбе с атеросклерозом и болезнью Альцгеймера и рекомендуют включать витамины группы В в состав сердечно-сосудистых средств, применяемых в лечении ОНМК, атеросклероза сосудов головного мозга и сердечной недостаточности [1, 4, 5, 7].

Таким образом, проведенные исследования растительного антиоксиданта «Кардиодоктор» показали, что препарат оказывает общетонизирующее влияние на организм и достоверно влияет не только на уровни общепринятых маркеров атеросклероза, но и снижает уровни гомоцистеина, что позволяет использование его для курсового применения у больных с ИБС, АГ, ОНМК и с целью дальнейшей профилактики развития атеросклеротического процесса, как дополнительное средство, применяемое в комплексной терапии перечисленных выше заболеваний.

Список литературы

1. Boushey C.J., Beresford S.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274. – P. 1049–1057.
2. Brattstrom L., Zhang Y., Hurtig M. et al. common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and longevity // *Atherosclerosis*. – 1998. – Vol. 141. – P. 315–319.
3. Folsom A.R., Nieto F.J., McGovern P.G. et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 204–210.
4. Malinow M.R. et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereals fortified with folic acid in patients with coronary heart disease // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 338. – P. 1009–1016.
5. Nygard O., Nordrehaug J.E., Refsum H. et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with

coronary artery disease // *N Engl J Med*. – 1997. – Vol. 337. – P. 230–236.

6. Rimm E.B., Willet W.C., Hu F.B. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 359–364.

7. Stampfer M.J., Malinow M.R., Willett W.C. et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians // *JAMA*. – 1992. – Vol. 268. – P. 877–881.

Рецензенты:

Максимов Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ИГМА, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск;

Трусов В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИГМА, Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск.

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ГЕКСОПРЕНАЛИНА СУЛЬФАТА НА ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ОТВЕТ ЛИМФОЦИТОВ И ПРОДУКЦИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ПРИСУТСТВИИ ТИРОКСИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА ФОСФАТА IN VITRO

Шилов Д.Ю., Годовалов А.П., Шилов Ю.И., Юркова Е.В.

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь, e-mail: shilov-dj@mail.ru

Выявлены угнетение пролиферативного ответа лимфоцитов и отмена стимулирующего действия тироксина на продукцию IgG в культурах мононуклеарных клеток периферической крови практически здоровых людей с митогеном лаконоса при совместном воздействии гексопреналина сульфата и тироксина. Установлено, что синергизм в иммуносупрессивном действии дексаметазона фосфата и гексопреналина сульфата *in vitro* наиболее выражен при развитии пролиферативного ответа лимфоцитов на фитогемагглютинин, в то время как пролиферация лимфоцитов и продукция иммуноглобулинов в культурах с митогеном лаконоса относительно резистентны к иммуносупрессивному действию этих соединений.

Ключевые слова: бета-адренорецепторы, глюкокортикоиды, тироксин, лимфоциты, иммуноглобулины

EFFECT OF BETA-ADRENOCEPTOR AGONIST HEXOPRENALINE SULPHATE ON THE PROLIFERATIVE LYMPHOCYTE RESPONSE AND IMMUNOGLOBULIN PRODUCTION IN THE PRESENCE OF THYROXINE AND DEXAMETHASONE PHOSPHATE IN VITRO

Shilov D.Ju., Godovalov A.P., Shilov Ju.I., Yurkova E.V.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS, Perm, e-mail: shilov-dj@mail.ru

The decrease in lymphocyte proliferative response and the abolition of stimulating action of thyroxine on the IgG production in cultures of human peripheral blood mononuclear cells with pokeweed mitogen under combined action hexoprenaline sulfate and thyroxine were revealed. It was established that the synergy in immunosuppressive action of dexamethasone phosphate and hexoprenaline sulfate *in vitro* was most pronounced in the development of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferative response, whereas lymphocyte proliferation and production of immunoglobulins in cultures with pokeweed mitogen were relatively resistant to immunosuppressive action of these compounds.

Keywords: beta-adrenoceptors, glucocorticoid hormones, thyroxin, lymphocytes, immunoglobulins

Адренергические соединения, тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды играют важную роль в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы в норме и патологии [4, 8]. Известно, что тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды повышают экспрессию бета-адренорецепторов и/или внутриклеточную трансдукцию с них сигнала в клетках-мишенях различных органов [5, 9]. Функциональные последствия реализации такого взаимодействия на уровне иммунной системы изучены недостаточно.

Цель работы – исследование влияния агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата на пролиферативный ответ лимфоцитов и продукцию иммуноглобулинов в присутствии тироксина и дексаметазона фосфата в системе *in vitro*.

Материал и методы исследования

Объектом исследования служили лейкоциты периферической венозной крови, полученной от 17 практически здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 24 года).

Использовали следующие соединения: агонист бета-адренорецепторов гексопреналина сульфат

(«гинипрал®», Nyscomed, Австрия), действующий более избирательно на бета₂-адренорецепторы, в концентрации 10⁻⁶ М; растворимую форму L-тироксина – пентагидрат натриевой соли L-тироксина (Sigma, США, T0397) в концентрациях 10⁻⁸, 10⁻⁹ и 10⁻¹⁰ М; селективный агонист стероидных адреналовых рецепторов II типа дексаметазона фосфат (KRKA, Словения) в концентрации 10⁻⁷ М. Исследованные концентрации соединений сопоставимы для агониста бета-адренорецепторов с уровнем катехоламинов в органах лимфомиелоидного комплекса [10], тироксина – с уровнем свободного тироксина в крови при тиреотоксикозе разной степени выраженности [7], а дексаметазона фосфата – с уровнем глюкокортикоидов при стрессе [6]. Все исследуемые соединения вносили в культуры одновременно с митогеном.

Поликлональный тимусзависимый пролиферативный ответ В-лимфоцитов оценивали в культурах с митогеном лаконоса (PWM, Sigma, США, L8777) в оптимальной концентрации 2,5 мкг/мл или без него в среде 199 с добавлением 2 мМ L-глутамин, 10 мМ HEPES, 100 мкг/мл гентамицина сульфата и 10% аутоплазмы (2·10⁵ мононуклеарных клеток на лунку круглодонного 96-луночного планшета, общий объем культуры 0,2 мл). Через 48 или 96 ч культивирования во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37 °С вносили по 1 мкКи (37 кБк) метил-³H-тимидина (ОАО «Изотоп», С.-Петербург). Через 24 ч (соответственно че-

рез 72 или 120 ч от начала культивирования) клетки осаждали на мембранные фильтры с диаметром пор 0,45 мкм. Уровень радиоактивности в кислотонерастворимой фракции оценивали на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Guardian» WinSpectral DSA 1414-03 («Wallac», Финляндия) в подразделении радиоизотопных исследований лаборатории биохимии развития микроорганизмов ИЭГМ УрО РАН.

Для оценки поликлональной тимусзависимой продукции иммуноглобулинов культивирование мононуклеарных клеток с PWM осуществляли в аналогичных условиях в течение 288 ч, но в культуральную среду вместо аутоплазмы вносили 10% сыворотки крови плодов коровы (SUS-BIOL, Биолот, Россия). Определение концентрации иммуноглобулинов в супернатантах культур проводили методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкции производителя («IgM общий-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, Новосибирск, А-8664; «IgG общий – ИФА – БЕСТ», Вектор-Бест, Новосибирск, А-8662). Контрольные исследования с сывороткой крови плодов коровы и указанными тест-системами показали полное отсутствие перекрестных реакций, IgM и IgG не выявлялись даже при использовании цельной сыворотки. При выборочном исследовании супернатантов 288-часовых культур без PWM выявлялись лишь следовые количества этих белков на грани чувствительности тест-систем, поэтому спонтанную продукцию иммуноглобулинов и влияние на нее соединений в дальнейшем не исследовали. Состояние всех культур дополнительно контролировали морфологически на препаратах, окрашенных по Романовскому.

Изменение пролиферативного ответа лимфоцитов на Т-клеточный митоген в присутствии дексаметазона фосфата и гексопреналина сульфата оценивали в 72-часовых культурах с фитогемагглютинином-П (ФГА, Sigma, США, L9132) в концентрациях 2,5, 5,0, 10,0, 20,0 и 40,0 мкг/мл. Условия культивирования лейкоцитов аналогичны вышеописанным для 72-часовых культур с PWM.

Статистический анализ результатов проводили с учетом log-нормального распределения показателей пролиферации лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов в культурах. Для оценки статистической значимости различий связанных попарно данных использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона и *t*-критерий Стьюдента для парных данных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При совместном воздействии тироксина в концентрации 10^{-10} М с агонистом бета-адренорецепторов гексопреналином сульфатом выявляется статистически значимое в сравнении с контролем снижение пролиферации лимфоцитов в 120-часовых культурах с PWM (табл. 1). В культурах с одновременным внесением бета-адренергического агониста и тироксина в концентрации 10^{-9} М уровень пролиферации в 72-часовых культурах с PWM снижается в сравнении с культурами с добавлением только тироксина или гексопреналина сульфата, а в 120-ча-

совых – по отношению к культурам только с бета-адреномиметиком. При концентрации тироксина 10^{-8} М изменения отсутствуют. При внесении в культуры тироксина без агониста бета-адренорецепторов отмечается только снижение спонтанной пролиферации лимфоцитов в 120-часовых культурах без митогена при концентрации гормона 10^{-9} М, а одного бета-адренергического агониста – отсутствие изменений.

Тироксин в концентрациях 10^{-8} и 10^{-9} М повышает в сравнении с контролем продукцию IgG в 288-часовых культурах мононуклеарных клеток с PWM, не влияя на уровень IgM (табл. 2). Внесение совместно с тироксином агониста бета-адренорецепторов отменяет этот эффект, концентрация IgG в этих культурах не отличается от контроля.

Ранее в условиях *in vivo* показано, что гексопреналина сульфат отменяет стимуляцию антителообразования и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при развитии иммунного ответа на тимусзависимый антиген в условиях экспериментального тиреотоксикоза, вызванного 14-дневным введением крысам тироксина в суточной дозе 0,04 мг/кг [1]. Эти, а также полученные в настоящей работе, данные об угнетении пролиферативного ответа лимфоцитов в культурах с PWM и отмене стимулирующего действия тироксина на продукцию IgG при совместном воздействии бета-адренергического агониста и тироксина, указывают на участие индуцируемого тироксином повышения чувствительности клеток к бета-адренергической регуляции в изменениях функций иммунной системы при тиреотоксикозе. Как было показано ранее, при более тяжелой форме экспериментального тиреотоксикоза у крыс, вызванного введением тироксина в суточной дозе 4 мг/кг, супрессия антителообразования и реакции ГЗТ отменяется при фармакологической блокаде бета-адренорецепторов соталолом гидрохлоридом [2], что указывает на участие в ее формировании эндогенных катехоламинов в условиях повышения чувствительности клеток к бета-адренергической стимуляции.

Дексаметазона фосфат не влияет в сравнении с контролем на продукцию иммуноглобулинов и пролиферацию лимфоцитов в культурах с PWM при внесении в них как отдельно, так и совместно с агонистом бета-адренорецепторов (табл. 3 и 4). Выявляется только снижение уровня IgG в культурах с совместным внесением глюкокортикоида и бета-адренергического агониста в сравнении с культурами только с дексаметазоном.

Таблица 1

Влияние гексопреналина сульфата и тироксина на пролиферативный ответ лимфоцитов в культурах с PWM

Концентрация тироксина	Культуры	Срок культивирования			
		72 ч		120 ч	
		без митогена	PWM, 2,5 мкг/мл	без митогена	PWM, 2,5 мкг/мл
10 ⁻⁸ М	с агонистом	3,1687 ± 0,2407 (1474,6)	4,1413 ± 0,1282 (13844,2)	2,9695 ± 0,4534 (932,3)	3,7279 ± 0,4903 (5344,3)
	без агониста	3,1560 ± 0,2080 (1432,3)	4,2145 ± 0,1287 (16385,3)	2,9035 ± 0,4373 (800,8)	3,6050 ± 0,4702 (4027,1)
10 ⁻⁹ М	с агонистом	3,0588 ± 0,2160 (1145,0)	3,9513 ± 0,1306 (8938,9) ^{cd}	2,7389 ± 0,4073 (548,2)	3,7510 ± 0,4524 (5635,9) ^e
	без агониста	3,0532 ± 0,1939 (1130,4)	4,2541 ± 0,1180 (17951,5)	2,7420 ± 0,3936 (552,1) [#]	3,8123 ± 0,4682 (6491,6)
10 ⁻¹⁰ М	с агонистом	3,2075 ± 0,1658 (1612,5)	3,9566 ± 0,3571 (9049,6)	3,2319 ± 0,3349 (1705,8)	3,9734 ± 0,3793 (9405,8) [#]
	без агониста	3,2281 ± 0,1485 (1690,9)	4,2135 ± 0,1093 (16347,7)	3,2574 ± 0,3727 (1808,6)	4,1097 ± 0,4101 (12872,9)
Без тироксина	с агонистом	3,3438 ± 0,1934 (2206,9)	4,2404 ± 0,1086 (17395,1)	3,3391 ± 0,3348 (2183,4)	4,2377 ± 0,3145 (17286,0)
	без агониста (контроль)	2,9994 ± 0,2095 (998,5)	4,1774 ± 0,0897 (15044,7)	3,5220 ± 0,1374 (3326,7)	4,5304 ± 0,0668 (33913,3)

Примечание. Число обследованных людей в контроле и опытных выборках равно 7. Приведены значения $M \pm m$ для показателей \log_{10} имп/мин, а в скобках – средние геометрические имп/мин (антилогарифм из $M \log_{10}$ имп./мин). Здесь и в табл. 2-4: * – $p < 0,05$ по парному t -критерию Стьюдента по отношению к контролю; ^a – то же по отношению к агонисту; ^b – то же по отношению к тироксину или дексаметазону; [#] – $p < 0,05$ по парному критерию Вилкоксона по отношению к контролю; ^c – то же по отношению к агонисту; ^d – то же по отношению к тироксину или дексаметазону.

Таблица 2

Влияние гексопреналина сульфата и тироксина на продукцию иммуноглобулинов в 288-часовых культурах с PWM

Концентрация тироксина	Культуры	Концентрация иммуноглобулинов	
		IgM	IgG
10 ⁻⁸ М	с агонистом	2,7161 ± 0,1906 (520,1)	2,7412 ± 0,2509 (551,1)
	без агониста	2,7244 ± 0,1936 (530,1)	3,0306 ± 0,1722 (1072,9) [#]
10 ⁻⁹ М	с агонистом	2,5406 ± 0,1922 (347,2)	2,8527 ± 0,1433 (712,4)
	без агониста	2,5979 ± 0,2370 (396,2)	3,0076 ± 0,1761 (1017,5) [#]
10 ⁻¹⁰ М	с агонистом	2,7704 ± 0,1733 (589,4)	2,8944 ± 0,2291 (784,1)
	без агониста	2,6246 ± 0,1771 (421,3)	2,8721 ± 0,1971 (744,9)
Без тироксина	с агонистом	2,4325 ± 0,2119 (270,7)	2,6704 ± 0,2967 (468,2)
	без агониста (контроль)	2,6834 ± 0,1688 (482,4)	2,6382 ± 0,3000 (434,7)

Примечание. Число обследованных людей в контроле и опытных выборках равно 6. Приведены значения $M \pm m$ для показателей \log_{10} концентрации, а в скобках – средние геометрические концентрации иммуноглобулинов в нг/мл. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

Таблица 3

Влияние гексопреналина сульфата и дексаметазона фосфата на пролиферативный ответ лимфоцитов в культурах с PWM

Препарат, концентрация	Культуры	Срок культивирования			
		72 ч		120 ч	
		без митогена	PWM, 2,5 мкг/мл	без митогена	PWM, 2,5 мкг/мл
Дексаметазона	С агонистом	2,9806 ± 0,2070 (956,2)	3,9445 ± 0,2358 (8800,5)	3,3812 ± 0,1212 (2405,3)	4,3334 ± 0,2390 (21549,5)
Фосфат, 10 ⁻⁷ М	Без агониста	2,9633 ± 0,2182 (919,0)	3,9017 ± 0,2259 (7974,2)	3,2127 ± 0,1788 (1632,0)	4,3593 ± 0,1972 (22869,9)
Без глюкокортикоидов	С агонистом	3,2571 ± 0,1886 (1807,6)	3,9983 ± 0,2598 (9960,3)	3,3139 ± 0,2910 (2060,0)	4,1996 ± 0,2750 (15833,0)
	Без агониста (контроль)	3,0330 ± 0,1674 (1109,5)	4,0713 ± 0,1433 (11783,2)	3,4259 ± 0,1710 (2666,5)	4,3344 ± 0,2257 (21598,7)

Примечание. Число обследованных людей в контроле и опытных выборках равно 8. Приведены значения $M \pm t$ для показателей \log_{10} имп/мин, а в скобках – средние геометрические имп/мин. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

Таблица 4

Влияние гексопреналина сульфата и дексаметазона фосфата на продукцию иммуноглобулинов в 288-часовых культурах с PWM

Препарат, концентрация	Культуры	Концентрация иммуноглобулинов	
		IgM	IgG
Дексаметазона	с агонистом	2,6693 ± 0,1046 (467,0)	2,5805 ± 0,1926 (380,7) ^b
фосфат, 10 ⁻⁷ М	без агониста	2,6769 ± 0,1313 (475,3)	2,8239 ± 0,2022 (666,6)
Без глюко-	с агонистом	2,4325 ± 0,2119 (270,7)	2,9226 ± 0,1913 (836,8)
кортикоидов	без агониста (контроль)	2,6087 ± 0,1417 (406,2)	2,7350 ± 0,2037 (543,2)

Примечание. Число обследованных людей в контроле и опытных выборках равно 7. Приведены значения $M \pm t$ для показателей \log_{10} концентрации, а в скобках – средние геометрические концентрации иммуноглобулинов в нг/мл. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

В отличие от культур с PWM пролиферативный ответ лимфоцитов в культурах с ФГА в присутствии дексаметазона фосфата статистически значимо угнетается при оптимальной концентрации митогена (10 мкг/мл), но не отличается от контроля в диапазоне суб- и гипероптимальных концентраций ФГА (табл. 5). При совместном внесении глюкокортикоида и бета-адренергического агониста супрессия пролиферации лимфоцитов регистрируется и в диапазоне суб- и гипероптимальных концентраций Т-клеточного митогена, при этом уровень пролиферативного ответа в культурах с 5 мкг/мл ФГА статистически значимо ниже в сравнении не только с контролем, но и с культурами с внесением одного дексаметазона. Изменения пролиферативного ответа в культурах с добавлением только гексопреналина сульфата отсутствуют. Результаты этого раздела работы свидетельствуют о том, что синергизм в иммуносупрессивном

действии агонистов глюкокортикоидных рецепторов и бета-адренорецепторов наиболее выражен при развитии *in vitro* поликлонального Т-клеточного ответа, в то время как пролиферативный ответ В-лимфоцитов и продукция иммуноглобулинов в культурах при поликлональной тимусзависимой активации PWM относительно резистентны к иммуносупрессивному действию этих соединений. Ранее показано, что в условиях острого стресса (24-часовая иммобилизация в сочетании с дозированной кровопотерей) у крыс развивается выраженная супрессия реакции ГЗТ при отсутствии изменения антителообразования в регионарном лимфатическом узле [3]. В связи с тем, что угнетение реакции ГЗТ отменяется при фармакологической блокаде периферических бета-адренорецепторов, можно считать, что в развитии стрессорной иммуносупрессии участвуют эндогенные катехоламины в условиях повышения чувствительности

клеток иммунной системы к бета-адренергической стимуляции. С другой стороны, полученные в настоящей работе на модельной системе *in vitro* результаты подтверждают наличие синергизма иммуносупрессив-

ного действия комбинаций синтетических глюкокортикоидов и агонистов бета-адренорецепторов, что используется в терапии ряда заболеваний, в частности – бронхиальной астмы [5].

Таблица 5

Влияние гексопреналина сульфата и дексаметазона фосфата на пролиферативный ответ лимфоцитов в культурах с ФГА

Препарат, концентрация	Культуры	Без митогена	ФГА, мкг/мл				
			2,5	5,0	10,0	20,0	40,0
Дексаметазона фосфат, 10–7 М	С агонистом	3,3985 ± 0,0942 (2503,0) _c	3,6318 ± 0,0636 (4283,4)	3,7422 ± 0,1036 (5523,1) ^{*acd}	3,9651 ± 0,1254 (9227,1) ^{*bc}	3,9546 ± 0,1400 (9006,8) ^{*bc}	4,0021 ± 0,0934 (10049,3) ^{*bc}
	Без агониста	3,4767 ± 0,1252 (2996,8)	3,6701 ± 0,0788 (4678,5)	3,9764 ± 0,0762 (9470,6) ^b	4,0396 ± 0,1000 (10955,4) ^{*b}	4,1439 ± 0,1092 (13929,6)	4,0624 ± 0,1407 (11545,7)
Без глюкокортикоидов	С агонистом	3,6403 ± 0,0745 (4368,4)	3,8318 ± 0,0793 (6789,1)	4,0294 ± 0,1200 (10701,6)	4,1689 ± 0,1031 (14753,4)	4,1852 ± 0,1137 (15319,2)	4,2952 ± 0,1058 (19733,4)
	Без агониста (контроль)	3,5028 ± 0,0725 (3183,1)	3,7715 ± 0,0966 (5909,2)	4,0141 ± 0,1199 (10330,5)	4,3109 ± 0,0881 (20458,4)	4,2045 ± 0,1066 (16014,2)	4,2003 ± 0,0916 (15860,0)

Примечание. Число обследованных людей в контроле и опытных выборках равно 9. Приведены значения $M \pm m$ для показателей \log_{10} имп./мин, а в скобках – средние геометрические имп/мин. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.

Заключение

Таким образом, выявлены угнетение пролиферативного ответа лимфоцитов и отмена стимулирующего действия тироксина на продукцию IgG в культурах мононуклеарных клеток периферической крови практически здоровых людей с митогеном лаконоса при совместном воздействии гексопреналина сульфата и тироксина. Установлено, что синергизм в иммуносупрессивном действии дексаметазона фосфата и гексопреналина сульфата *in vitro* наиболее выражен при развитии пролиферативного ответа лимфоцитов на фитогемагглютинин, в то время как пролиферация лимфоцитов и продукция иммуноглобулинов в культурах с митогеном лаконоса относительно резистентны к иммуносупрессивному действию этих соединений.

Исследования поддержаны грантами РФФИ 10-04-96092-р-Урал-а и 11-04-96047-р-Урал-а, Программы Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Список литературы

1. Годовалов А.П., Шилев Ю.И. Влияние агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата на иммунный ответ в условиях экспериментального гипертиреоза // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2006. – № 3-1(14). – С. 40–42.
2. Годовалов А.П., Шилев Ю.И. Влияние адренергических соединений на иммунный ответ при экспериментальном тиреотоксикозе // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2/1 (24). – С. 90–91.
3. Шилев Д.Ю., Шилев Ю.И., Черешнев В.А. Влияние соталола гидрохлорида на иммунный ответ при остром

стрессе // Вестн. Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2/1 (24). – С. 63–64.

4. Besedovsky H.O., del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: A personal view // Brain, Behavior, and Immunity. – 2007. – Vol. 21. – P. 34–44.
5. Black J.L., Oliver B.G., Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists // Chest. – 2009. – Vol. 136(4). – P. 1095–1100.
6. Djordjevic J., Djordjevic A., Adzic M. et al. Chronic stress differentially affects antioxidant enzymes and modifies the acute stress response in liver of Wistar rats // Physiol. Res. – 2010. – Vol. 59(5). – P. 729–736.
7. Kato K., Murakami H., Isozaki O. et al. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis // Endocr. J. – 2009. – Vol. 56(1). – P. 17–27.
8. Klecha A.J., Genaro A.M., Gorelik G. et al. Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway // J. Endocrinol. – 2006. – Vol. 189(1). – P. 45–55.
9. Pappas M., Mourouzis K., Karageorgiou H. et al. Thyroid hormone modulates the responsiveness of rat aorta to alpha2-adrenergic stimulation: an effect due to increased activation of beta2-adrenergic signaling // Int. Angiol. – 2009. – Vol. 28(6). – P. 474–478.
10. Rogausch H., Bock T., Voigt K.H., Besedovsky H. The sympathetic control of blood supply is different in the spleen and lymph nodes // Neuroimmunomodulation. – 2004. – Vol. 11 (1). – P. 58–64.

Рецензенты:

Косарева П.В., д.м.н., зав. морфологическим отделом ЦНИЛ ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», г. Пермь;

Кузнецов В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», г. Пермь.

УДК: 612.127.2:616.24-008.811.1: 616.233-072.1

САТУРАЦИЯ КИСЛОРОДА ВО ВРЕМЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫРАЖЕННОЙ БРОНХОРЕЕЙ: АНАЛИЗ ЛИНЕЙНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ

Штейнер М.Л., Жестков А.В., Штейнер С.М.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Самара, <http://www.samsmu.ru>

Изучены закономерности изменения сатурации кислорода во время фибробронхоскопии у пациентов с массивной бронхореей. Выяснено, что функциональная зависимость сатурации кислорода от времени проведения фибробронхоскопии имеет линейную и периодическую составляющие. Линейная составляющая подчиняется уравнению линейной регрессии и отражает состояние кислородных резервов организма во время бронхоскопии. Респираторное обеспечение фибробронхоскопии оказывает влияние, прежде всего, на линейную составляющую, уменьшая её убывающий характер.

Ключевые слова: фибробронхоскопия, сатурация кислорода, линейная составляющая

OXIGEN SATURATION DURING FIBEROPTIC BRONCHOSCOPY IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHORRHEA: ANALYSIS OF THE LINEAR COMPONENT

Shteiner M.L., Zhestkov A.V., Shteiner S.M.

Samara State Medical University, Samara, <http://www.samsmu.ru>

This study was designed to examine the regularities of changes in oxygen saturation during fiberoptic bronchoscopy in patients with massive bronchorrhea. It has been found that the functional dependence of oxygen saturation from the time of bronchoscopy has a linear and periodic components. Linear component obeys the linear regression and reflects the state of the oxygen reserves of the body during bronchoscopy. Respiratory protection during bronchoscopy affects primarily the linear component, reducing its decreasing nature.

Keywords: fiberoptic bronchoscopy, oxygen saturation, linear component

Задача терапии при дыхательной недостаточности любой этиологии – поддержание доставки кислорода к тканям. В связи с этим важной проблемой является организация контроля за оксигенацией крови – неинвазивного, доступного и высокоинформативного [1].

Таким методом стала пульсоксиметрия, физиологическую основу которой составляет измерение поглощения света определённой волны гемоглобином крови. Именно с помощью пульсоксиметрии определяют степень насыщения крови кислородом, выраженную в процентах, т.е. сатурацию кислорода (SaO_2) [2, 7, 8].

В экстренной медицине пульсоксиметрию используют для отслеживания гипоксемии при центральном угнетении дыхания (комы различной этиологии, отравления, остаточной миорелаксации после наркоза, нарушения проходимости верхних дыхательных путей). В пульмонологической практике пульсоксиметрия нашла применение для мониторинга состояний, связанных с бронхиальной обструкцией различной этиологии; диффузионными расстройствами, возникающими из-за сокращения дыхательной поверхности, шунтированием крови, выраженным уменьшением функци-

ональной остаточной ёмкости, запаса кислорода в которой недостаточно для оксигенации капиллярной крови в фазу выдоха [3].

Небольшое количество работ посвящено оценке изменений SaO_2 под влиянием проведения ФБС, причём это касается, прежде всего, постбронхоскопического периода. Во всех случаях отмечалось снижение резервов оксигенации после бронхологического вмешательства [9, 10]. Вместе с тем изучению динамики SaO_2 непосредственно во время проведения бронхологического вмешательства почти не уделяется внимания.

В настоящий момент имеет место всё более широкое использование бронхологических методик в пульмонологии, в т.ч. и в группе соматически тяжёлых больных с выраженной бронхообструкцией и тяжёлой дыхательной недостаточностью. Таким образом, изучение закономерностей кислородного обеспечения организма во время проведения бронхоскопии является актуальным.

Целью настоящей работы изучение состояния кислородных резервов у пациентов с выраженной бронхореей во время фибробронхоскопии.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели было выделено 4 группы клинического наблюдения. В обследо-

ванные группы были включены пациенты с тяжёлой дыхательной недостаточностью (III степени по классификации Дембо А.Г., 1957), массивной обструкцией бронхиальным секретом и неэффективной собствен-

ной экспекторацией на фоне различной лёгочной патологии (хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), бронхиальной астмы, пневмонии). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Нозологический состав наблюдаемых групп

Нозологический состав	I группа	II группа	III группа	IV группа
Общее количество пациентов в группе	1000 (100%)	1000 (100%)	1000 (100%)	1000 (100%)
ХОБЛ	462 (46,2%)	513 (51,3%)	483 (48,3%)	511 (51,1%)
Бронхиальная астма	69 (6,9%)	114 (11,4%)	104 (10,4%)	90 (9,0%)
Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ	19 (1,9%)	24 (2,4%)	25 (2,5%)	34 (3,4%)
Пневмония на фоне ХОБЛ	332 (33,2%)	250 (25,0%)	313 (31,3%)	292 (29,2%)
Пневмония	118 (11,8%)	99 (9,9%)	75 (7,5%)	73 (7,3%)

I группа обследованных – 1000 человек. Группа оценивалась ретроспективно. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III-й степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось традиционным способом (без респираторной поддержки).

II группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне трансназальной подачи кислорода.

III группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне комбинированной подачи кислорода (трансназальной + эндобронхиальной) [4].

IV-я группа обследованных – 1000 человек. В неё вошли пациенты с дыхательной недостаточностью III-й степени на фоне различной лёгочной патологии, нуждающиеся в проведении ФБС, которым бронхологическое исследование проводилось на фоне респираторной поддержки с использованием бронхологического варианта невозвратной масочной системы [5, 6].

ФБС пациентам всех групп проводилась фибробронхоскопами FB-15H, FB-15P (фирма «Pentax», Япония) с наружным диаметром 5 мм и диаметром биопсийного канала 2,2 мм.

Контроль состояния пациентов осуществлялся с помощью многофункционального монитора UT 4000A (Goldway Industrial, КНР), имеющего возможность одновременно регистрировать SaO_2 (каждые 15 секунд), частоту сердечных сокращений (ЧСС) (каждые 15 секунд), артериальное давление (АД) (каждые 120 секунд). Эти показатели одновременно выводились на табло дисплея и сохранялись вплоть до регистрации новых значений. Одновременно регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) в первых трёх стандартных отведениях.

Изучалась функциональная зависимость (SaO_2) от времени проведения ФБС на фоне использования различных вариантов респираторной протекции

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведённых исследований выявлена однотипность изменений SaO_2 как

в различных группах клинического наблюдения, так и внутри групп – независимо от варианта респираторной протекции (или её отсутствия) и независимо от этиологической принадлежности бронхообструктивного синдрома за счёт массивной обтурации бронхиальным секретом. Зависимость SaO_2 (f) от времени проведения ФБС (τ) определяется в виде суммы двух функций:

$$f(\tau) = f_1(\tau) + f_2(\tau).$$

Функция $f_1(\tau)$ отражает линейную составляющую и функция $f_2(\tau)$ – периодическую составляющую.

Предметом настоящего рассмотрения стала линейная составляющая функциональной зависимости SaO_2 от времени проведения ФБС.

Выяснено, что линейная составляющая отражается уравнением линейной регрессии со значениями коэффициентов a и b , определённых методом наименьших квадратов:

$$f_1(\tau) = a \cdot \tau + b.$$

Внутри групп отмечены очень близкие значения коэффициентов a и b в разных подгруппах («ХОБЛ», «Бронхиальная астма», «Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ», «Пневмония на фоне ХОБЛ», «Пневмония»).

На рис. 1–2 представлены общий вид функциональной зависимости изменения SaO_2 и её линейная составляющая у пациентов I группы при проведении ФБС традиционным способом (без сопутствующей респираторной протекции).

На рис. 3–4 представлены общий вид функциональной зависимости изменения SaO_2 и её линейная составляющая у пациентов II группы при проведении ФБС на фоне трансназальной подачи кислорода.

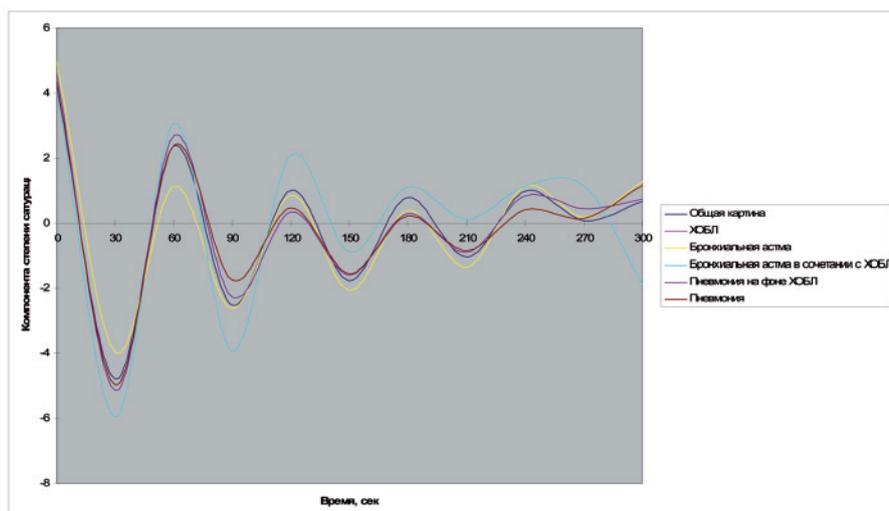


Рис. 1. Общая картина динамики сатурации (I группа)

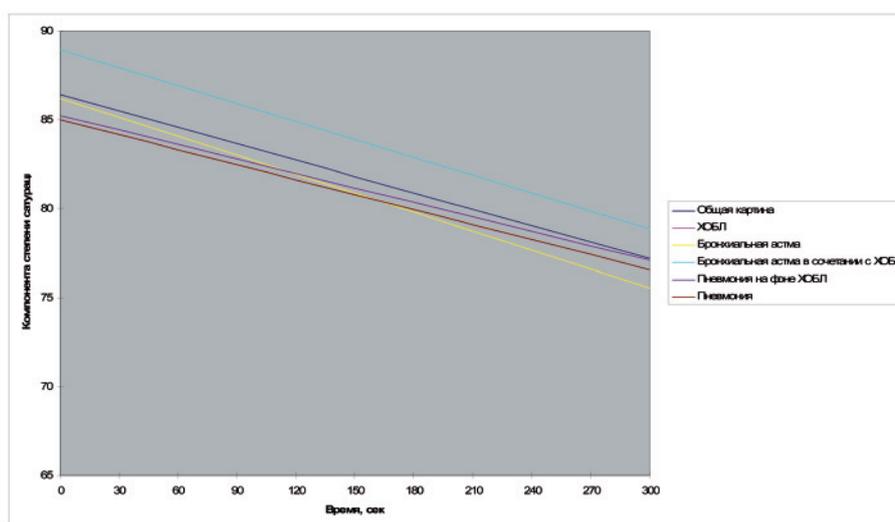


Рис. 2. Линейная составляющая динамики сатурации (I группа)

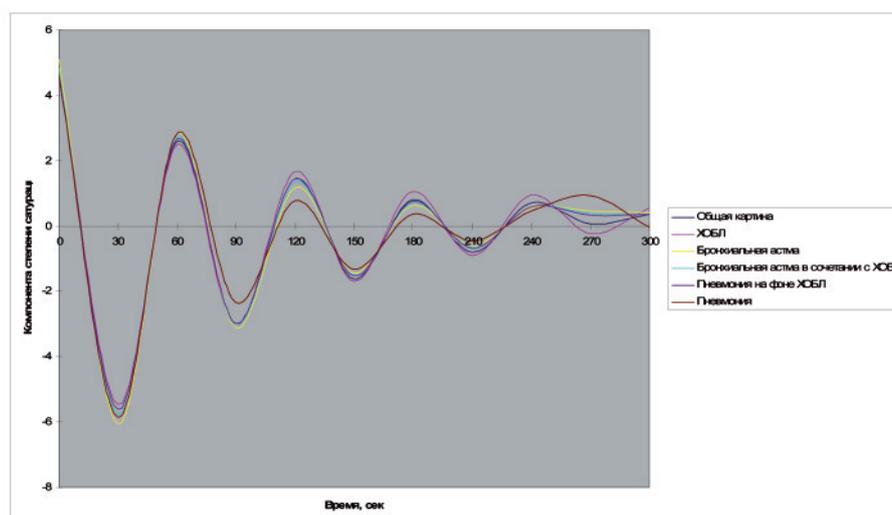


Рис. 3. Общая картина динамики сатурации (II группа)

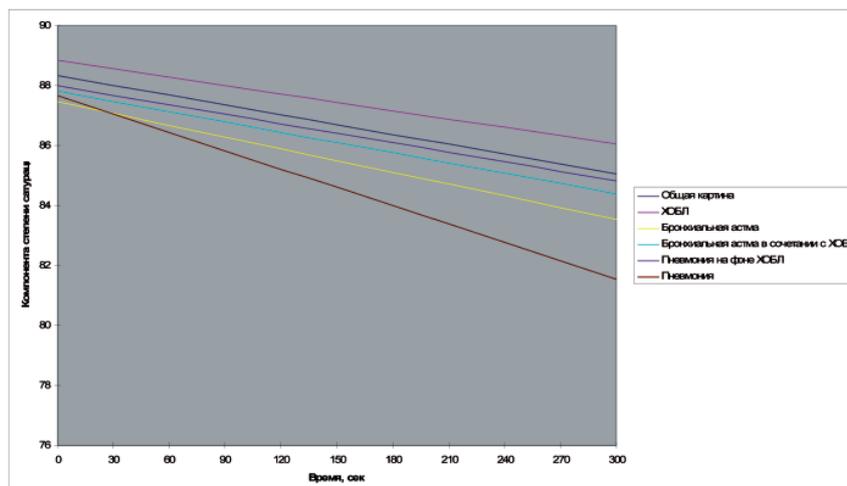


Рис. 4. Линейная составляющая динамики сатурации (II группа)

На рис. 5–6 представлены общий вид функциональной зависимости изменения SaO_2 и её линейная составляющая у пациен-

тов III группы при проведении ФБС на фоне комбинированной подачи кислорода (трансназальной + эндобронхиальной).

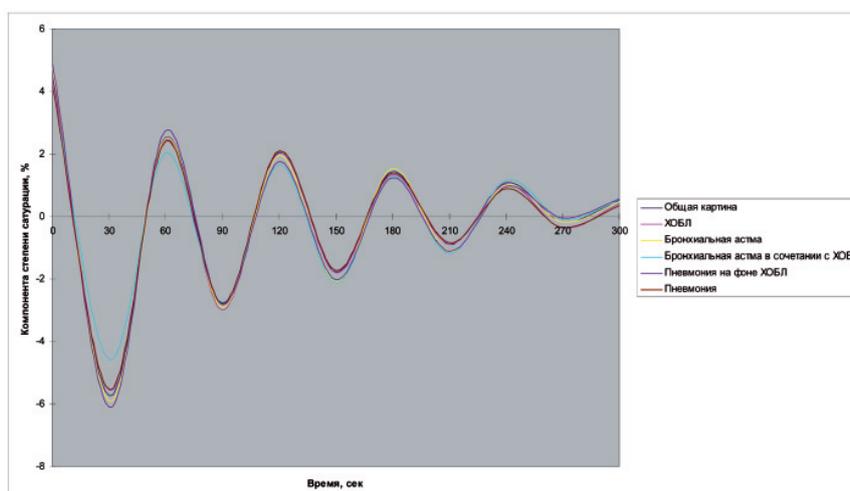


Рис. 5. Общая картина динамики сатурации (III группа)

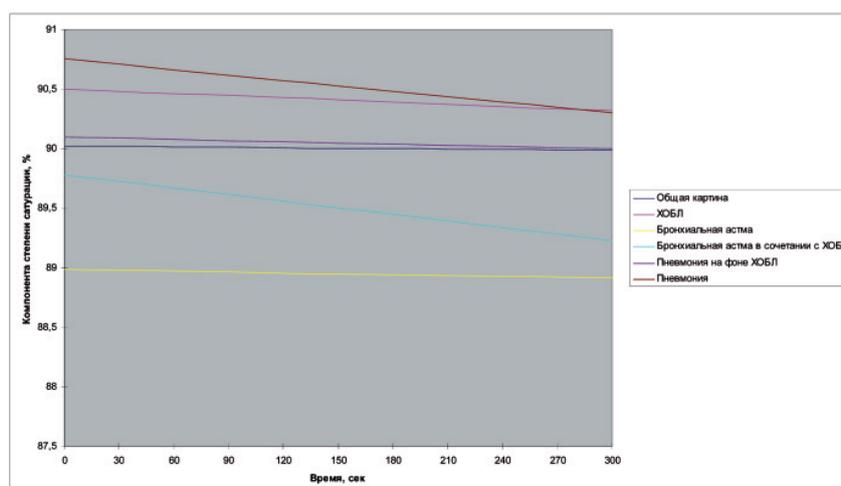


Рис. 6. Линейная составляющая динамики сатурации (III группа)

На рис. 7–8 представлены общий вид функциональной зависимости изменения SaO_2 и её линейная составляющая у пациентов IV группы при про-

ведении ФБС на фоне респираторной поддержки с использованием бронхологического варианта невозвратной масочной системы.

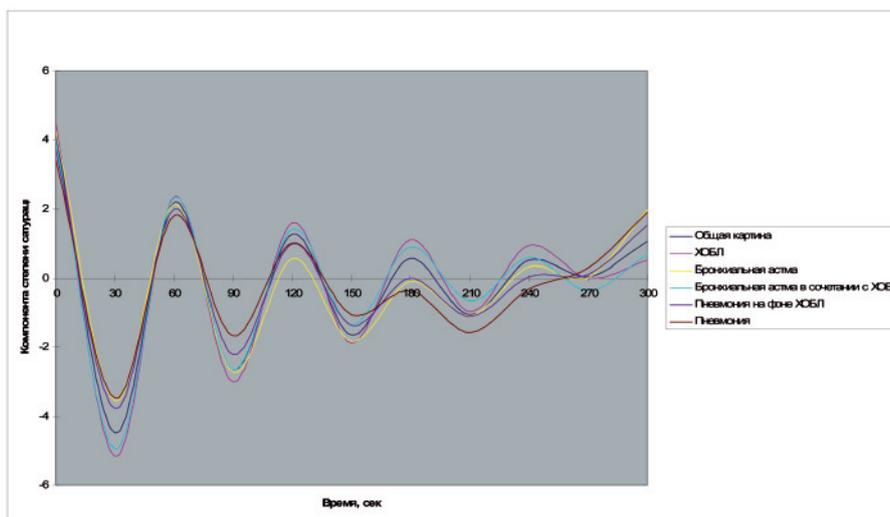


Рис. 7. Общая картина динамики сатурации (IV группа)

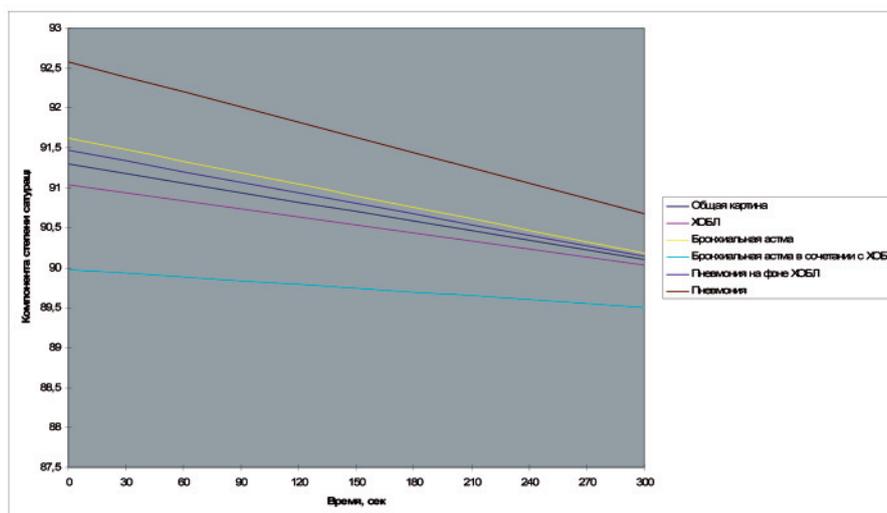


Рис. 8. Линейная составляющая динамики сатурации (IV группа)

В табл. 2 представлены значения коэффициентов в уравнениях линейной регрессии, характеризующих линейную компоненту изменений SaO_2 у пациентов исследуемых групп при проведении ФБС.

Линейная компонента зависимости SaO_2 от времени проведения ФБС (τ) отражает, по нашим представлениям, как бы результирующий вектор кислородоустойчивости организма. При отсутствии кислородной подачи во время проведения ФБС непосредственный гипоксический эффект, сопровождающий введение в трахеобронхиальное дерево

фибробронхоскопа (крупного инородного тела, частично обтурирующего просвет), явно превалирует над более отдалённым положительным эффектом эвакуации бронхиального секрета. Поэтому линейная компонента здесь будет иметь чётко убывающий характер.

Дополнительная респираторная поддержка во время ФБС позволяет частично или почти полностью восстановить пошатнувшееся равновесие. Таким образом, линия тренда линейной регрессии становится более полой, а иногда и параллельной оси абсцисс.

Таблица 2

Значения коэффициентов в уравнениях линейной регрессии, характеризующих линейную компоненту изменений SaO_2 у пациентов исследуемых групп

Подгруппы пациентов	Значения коэффициентов в уравнении линейной регрессии							
	I группа		II группа		III группа		IV группа	
	а	в	а	в	а	в	а	в
Линия тренда пациентов подгруппы «ХОБЛ»	-0,02990	87,23397	-0,00930	88,83689	-0,00061	90,50136	-0,00370	91,04036
Линия тренда пациентов подгруппы «Бронхиальная астма»	-0,03558	86,20909	-0,01306	87,45730	-0,00023	88,98601	-0,00480	91,61818
Линия тренда пациентов подгруппы «Бронхиальная астма в сочетании с ХОБЛ»	-0,03364	88,95455	-0,00020	87,84848	-0,00184	89,77818	-0,00156	89,98181
Линия тренда пациентов подгруппы «Пневмония на фоне ХОБЛ»	-0,02719	85,24591	-0,01058	87,99517	-0,00033	90,09714	-0,00444	91,46753
Линия тренда пациентов подгруппы «Пневмония»	-0,02807	84,99597	-0,02045	87,67208	-0,00152	90,75428	-0,00633	92,57955
Линия тренда (общая картина)	-0,03071	86,41709	0,01094	88,34101	-0,00013	90,02185	-0,00397	91,29504

Выводы

1. Зависимость сатурации кислорода от времени проведения фибробронхоскопии имеет периодическую и линейную составляющие.

2. Линейная составляющая характеризует результирующий вектор кислородоустойчивости организма во время проведения фибробронхоскопии

3. Респираторная поддержка влияет на линейную составляющую динамики сатурации кислорода, нивелируя её убывающий характер.

Список литературы

1. Зислин Б.Д., Чистяков А.В. Мониторинг дыхания и гемодинамики при критических состояниях. – Екатеринбург: Сократ, 2006. – 336 с.
2. Каков С.В., Мулер В.П. Пульсоксиметрия // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Том XIII, №1. – С. 171–172.
3. Киров М.Ю. Современные аспекты мониторинга гемодинамики в отделениях анестезиологии и интенсивной терапии // Интенсивная Терапия. – 2005. – №3 (интернет-версия). – Режим доступа: <http://www.icj.ru/2005-03-10.html>. (Дата обращения: 7.12.2010).

4. Патент РФ на изобретение №2226980, 24.09.2002.
5. Патент РФ на полезную модель №36982, 11.11.2003.
6. Патент РФ на полезную модель №33853, 5.05.2003.
7. Шурыгин Н.А. Мониторинг дыхания в анестезиологии и интенсивной терапии – Санкт-Петербург: Диалект, 2003. – 416 с.
8. Barker S. «Motion-resistant» pulse oximetry: a comparison of new and old models // Anesth. Analg. – 2002. – Vol.95. – P. 967–972.
9. Chhajed P.N., Glanville A.R. Management of hypoxemia during flexible bronchoscopy // Clin. Chest Med. – 2003. – Vol.24. – P. 511–516.
10. McCain T.W., Dunagan D.P., Adair N.E., Chin R.J. Prospective randomized trial comparing oxygen administration during nasal flexible bronchoscopy // Chest. – 2001. – Vol.120. – P. 1671–1674.

Рецензенты:

Ганцева Х.Х., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа;

Демко И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет МЗ СР РФ», главный аллерголог-иммунолог МЗ Красноярского края, г. Красноярск.

УДК 636. 32/38.082

АЛЛЕЛОФОНД ТУВИНСКОЙ КОРОТКОЖИРНОХВОСТОЙ ПОРОДЫ ОВЕЦ ПО НЕКОТОРЫМ ПОЛИМОРФНЫМ СИСТЕМАМ КРОВИ

Иргит Р.Ш., Ондар С.Н.

*ГНУ «Тувинский научно-исследовательский институт сельского хозяйства Россельхозакадемии»;
ГОУ ВПО «Тувинский государственный университет», Кызыл, e-mail: raisairgit@gmail.com*

Представлены результаты типирования тувинской короткожирнохвостой породы овец по десяти полиморфным системам крови. С использованием стандартных методов изучены группы крови и полиморфные белки сыворотки крови. Выявлен спектр эритроцитарных антигенов шести систем групп крови и аллелей четырех полиморфных систем белков. Установлена специфичность аллелофонда данной популяции по частоте встречаемости антигенов и аллелей. Проведена сравнительная оценка выборок из разных стад.

Ключевые слова: аллелофонд, антигены, полиморфные системы крови, тувинские овцы, группы крови, белки и ферменты крови

ALLELOFOND OF TUVAN KOROTKOZHIRNOH VOSTAYA BREED OF SHEEP ON THE SOME POLYMORPHIC BLOOD SYSTEM

Irgit R.Sh., Ondar S.N.

*SSI «Tuvan Scientific – Research Institute of Agriculture Agricultural Academy»;
GOUVPO «Tyva State University», Kyzyl, e-mail: raisairgit@gmail.com*

Presents the results of typing Tuvan korotkozhirnoh vostaya sheep for ten polymorphic systems of blood. Using standard methods studied blood groups and polymorphic proteins in blood serum. Identified a range of red blood cell antigens, six blood group systems and alleles of four polymorphic systems of proteins. Established specificity of allelofond of this population by frequency of occurrence of antigens and alleles. A comparative evaluation of samples from different herds.

Keywords: allelofond, antigens, polymorphism, Tuvansheep, blood group, blood proteins and enzymes

В практике оценки генофонда овец наиболее широкое применение нашли группы крови, белковые полиморфные системы. По мнению ряда авторов, иммуногенетический анализ, основанный на использовании генетически детерминированных вариантов белков, ферментов, маркеров определенных структурных генов, благодаря высокой специфичности, кодоминантной наследуемости, стабильности их в течение всей постэмбриональной жизни животного, способен решить целый ряд вопросов практической селекции. Как показывает практика, систематический отбор животных желательных кровегрупповых генотипов позволяет повысить долю животных высокой продуктивности в последующих поколениях, что отражается, в конечном счете, на уровне всей популяции [1, 2, 3, 4, 5].

Иммуногенетические и биохимические полиморфные признаки, достаточно широко используемые в селекционной практике, у тувинских овец до настоящего времени остаются неизученными. В связи с этим целью наших исследований явилось изучение полиморфизма систем групп крови, белков и ферментов сыворотки крови для установления аллелофонда тувинской короткожирнохвостой породы овец.

Материал и методы исследований

Для проведения исследований были отобраны образцы цельной крови и сыворотки крови баранов ($n = 20$) и маток ($n = 180$) из ГУП «Малчын» Монгун-Тайгинского, «Ак-Бедик» Овюрского, СПК «Даг-Ужу» Дзун-Хемчикского, «Бай-Хол» Эрзинского районов Республики Тыва. Иммуногенетическая аттестация по 6 системам групп крови и 4 системам белков и ферментов проведена в лаборатории иммуногенетики, биохимии и общей химии ГНУ СНИИЖК по методическим указаниям ВНИИОК (1994) и СНИИЖК (2005). Антигенный спектр выявляли с помощью постановки реакции гемолиза и агглютинации с использованием иммунодиагностикумов банка СНИИЖК, полиморфизм трансферрина, гемоглобина, арилэстеразы и щелочной фосфатазы определяли методом горизонтального электрофореза в крахмальном геле. Генетико-статистический анализ проводили общепринятыми методами [4,5].

Результаты исследования и их обсуждение

Эритроцитарный антигенный спектр тувинской короткожирнохвостой породы овец представлен всеми факторами изучаемых систем (табл. 1).

Наиболее широкое распространение в породе получил антиген Vb системы В. Концентрация его самая высокая из всех антигенов изучаемых систем крови (от 65,0 до 85,6%). Относительно высока частота

встречаемости факторов Mb системы M и Cb системы C. Самой низкой частотой встречаемости характеризуется антиген Ab. Мак-

симальный его показатель составил 20,0% у баранов СПК «Ак-Бедик», минимальный – 3,33% у маток этого же хозяйства.

Таблица 1

Частота антигенов групп крови у тувинских овец, %

Система крови	Анти-гены	ГУП «Малчын»		СПК «Даг-Ужу»	СПК «Ак-Бедик»		СПК «Бай-Хол»
		Бараны (n = 10)	Матки (n = 40)	Матки (n = 41)	Бараны (n = 10)	Матки (n = 90)	Матки (n = 9)
А	Aa	50,0	52,5	37,5	50,0	63,3	55,6
	Ab	-	7,5	15,0	20,0	3,33	11,1
В	Bb	80,0	75,0	65,0	70,0	85,6	77,8
	Bd	40,0	40,0	27,5	30,0	33,3	44,4
	Be	40,0	37,5	30,0	40,0	32,2	44,4
	Bi	30,0	17,5	17,5	10,0	10,0	22,2
	Bg	40,0	45,0	42,5	60,0	25,6	11,1
С	Ca	50,0	57,5	42,5	50,0	55,6	22,2
	Cb	50,0	67,5	52,5	20,0	65,6	55,6
М	Ma	70,0	42,5	30,0	60,0	32,2	11,1
	Mb	80,0	65,0	45,0	60,0	28,9	33,3
R	R	10,0	12,5	15,0	10,0	13,3	11,1
	O	40,0	25,0	30,0	40,0	55,6	44,4
D	Da	10,0	17,5	10,0	30,0	15,6	11,1

В системе А у тувинских овец наибольшее распространение получил антиген Аа. Он встречается от 50 до 63,3% животных анализируемых выборок, за исключением маток СПК «Даг-Ужу». Антигены Vd и Ve в системе В имеют достаточно равномерное распределение. Антиген Vi встречается значительно реже, чем другие факторы данной системы. Уровень фактора Vg характеризуется высокой вариабельностью (от 11,1 до 60,0%).

Фактор Cb системы С у маток встречается чаще, чем у производителей. В системе М, напротив, оба антигена (Ma и Mb) имеют более высокую частоту встречаемости у производителей. Антиген R системы R менее распространен, чем антиген O. Разница частоты этих факторов у баранов составляет 30%, у маток от 12,5 до 42,3%. В группах баранов частота антигенов системы R оказалась одинаковой.

Характер распространения аллелей полиморфных систем белков и ферментов крови у анализируемых групп овец в целом оказался достаточно сходным (табл. 2). Это – более высокая частота встречаемости аллеля А и низкая – аллеля Е локуса трансферрина, высокая частота аллеля В локусов гемоглобина и сывороточной арилэстеразы, относительно равномерное соотношение аллелей локуса щелочной фос-

фатазы с незначительным преобладанием частоты аллеля С.

При анализе в разрезе хозяйств обнаруживаются и некоторые особенности распространения аллелей. В частности, у баранов ГУП «Малчын» не выявлен аллель D локуса трансферрина, в то время как в аналогичной выборке СПК «Ак-Бедик» его частота составляет 0,150. Аллель В данного локуса у этих баранов имеет более высокую частоту (0,450), чем во всех других выборках. Аллель С у животных западной зоны более распространен, по сравнению с животными южной зоны. Отсутствие аллеля Е у овец СПК «Бай – Хол» возможно связано с малым объемом выборки (n = 9). В то же время низкая частота этого аллеля является характерной для всех изучаемых групп овец. Характерной была меньшая частота встречаемости данного аллеля у маток обеих зон (от 0,025 до 0,038) по сравнению с баранами (0,050).

В локусе гемоглобина высока частота аллеля В. Она обусловлена относительно большой долей гомозиготных по данному аллелю животных. Особенно часто он встречается у маток СПК «Ак-Бедик» (0,917).

В локусе арилэстеразы широкое распространение получил аллель В с наиболее высокой частотой у маток ГУП «Малчын» (0,925).

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей полиморфных систем белков и ферментов крови тувинских овец

Локус	Аллели	ГУП «Малчын»		СПК «Даг-Ужу»	СПК «Ак-Бедик»		СПК «Бай-Хол»
		бараны (n = 10)	матки (n = 40)	матки (n = 40)	бараны (n = 10)	матки (n = 90)	матки (n = 9)
tf	A	0,200	0,337	0,337	0,350	0,278	0,278
	B	0,450	0,288	0,237	0,250	0,306	0,333
	C	0,300	0,100	0,175	0,150	0,150	0,056
	D	-	0,250	0,233	0,200	0,239	0,333
	E	0,050	0,025	0,038	0,050	0,028	-
Hb	A	0,150	0,163	0,125	0,150	0,083	0,111
	B	0,850	0,837	0,875	0,850	0,917	0,889
AEs	B	0,850	0,925	0,875	0,750	0,850	0,889
	H	0,150	0,075	0,125	0,250	0,150	0,111
Ap	A	-	-	-	-	-	-
	B	0,600	0,413	0,363	0,450	0,428	0,556
	C	0,400	0,587	0,637	0,550	0,572	0,444

Во всех изучаемых группах не выявлен аллель А локуса щелочной фосфатазы. Частота аллелей В и С этого локуса находится в основном на близких уровнях, за исключением выборки баранов ГУП «Малчын» и маток СПК «Даг-Ужу», в которых разница по частоте этих аллелей достигла значения 0,200 и 0,274 соответственно. В первом случае выше частота аллеля В, во втором – аллеля С.

Таким образом, впервые проведенная аттестация тувинской короткожировостой породы овец по кровегрупповым факторам свидетельствует о том, что эритроцитарный антигенный спектр породы представлен всеми факторами шести изучаемых систем, с наиболее широким распространением антигена Вb системы В и низкой частотой встречаемости антигена Ab системы А. Особенностью полиморфных систем белков и ферментов крови у тувинских овец является широкое распространение аллеля А локуса трансферрина и аллеля В локусов гемоглобина и сывороточной арилэстеразы, отсутствие аллеля А щелочной фосфатазы и низкая частота аллеля Е трансферрина.

Результаты исследований дали важную информацию для разработки направлений совершенствования селекционной работы с тувинскими овцами, повышения их племенной и продуктивной ценности.

Список литературы

1. Абонеев В.В. Иммуногенетика в селекции овец / В.В. Абонеев, Л.Н. Чинова, М.И. Селионова. – Ставрополь, 2004. – 168 с.
2. Кленовицкий П.М. Эколого-генетическое обоснование разведения овец в зоне черных земель / П.М. Кленовицкий, В.Н. Гришин, Л.Г. Моисейкина и др. // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Сельскохозяйственные науки. Животноводство. – 2001. – № 6. – С. 26–30.
3. Марзанов Н.С. Иммунология и иммуногенетика овец и коз. – Кишинев: Штиинца, 1991. – С. 114–121.
4. Меркурьева Е.К. Генетика: учеб. для вузов / Е.К. Меркурьева, З.В. Абрамова, А.В. Бакай и др. – М.: Агропромиздат, 1991. – С. 308–333.
5. Меркурьева Е.К. Генетические основы селекции в скотоводстве / Е.К. Меркурьева. – М.: Колос, 1977. – С. 162–196.
6. Методические указания по использованию антигенных эритроцитарных факторов и полиморфных систем белков и ферментов крови в селекции овец. – Ставрополь: ВНИИОК, 1994. – 55 с.
7. Методические рекомендации по применению генетических тестов в селекции овец и коз. – Ставрополь: СНИИЖК, 2005. – 46 с.

Рецензенты:

Чинова Л.Н., д.с.-х.н., профессор, зав. лабораторией иммуногенетики, биохимии и общей химии ГНУ «Ставропольский НИИ животноводства и кормопроизводства РАСХН», г. Ставрополь;

Лэфлер Т.Ф., д.с.-х.н., профессор, директор института прикладной биотехнологии и ветеринарной медицины ГОУ ВПО «Красноярский аграрный университет», г. Красноярск.

МИКРОБНАЯ БИОИНДИКАЦИЯ ПОЧВ Г. АЛМАТЫ С ПОМОЩЬЮ КУЛЬТУРЫ AZOTOBACTER

¹Мынбаева Б.Н., ²Курманбаев А.А., ³Воронова Н.В.

¹Казахский национальный педагогический университет им. Абая, Алматы,

e-mail: bmynbayeva@gmail.com;

²Институт микробиологии и вирусологии МОН РК, Алматы, e-mail: aseke58@gmail.com;

³Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, e-mail: slovonine@mail.ru

Содержание Cd, Cu, Pb и Zn в урбанизированных почвенных образцах, взятых около интенсивных транспортных магистралей и ТЭЦ-1, превышало контроль в 4,2 раза, 2,5, 2,6 и 1,5 соответственно. Токсичность городских почв, загрязненных тяжелыми металлами, была установлена по уменьшению количества КОЕ культуры *Azotobacter* и среднего диаметра выросших колоний культуры, а также по увеличению индекса токсичности. Выявлена последовательность токсичности тяжелых металлов для *Azotobacter*: Cd > Pb > Cu > Zn. В модельных опытах по среднесмертельному показателю LD50 была подтверждена токсичность урбаноземов. Таким образом, установлено, что культура свободноживущих бактерий *Azotobacter* чувствительна к содержанию тяжелых металлов в почве и изменение численности КОЕ и диаметра колоний можно использовать для индикации загрязнения городских почв.

Ключевые слова: индикаторная культура *Azotobacter*, тяжелые металлы, токсичность городских почв

MICROBIAL BIOINDICATION OF ALMATY CITY'S SOILS BY THE AZOTOBACTER CULTURE

¹Mynbayeva B.N., ²Kurmanbayev A.A., ³Voronova N.V.

¹Kazakh National Pedagogical University, Almaty, bmynbayeva@gmail.com;

²Institute of microbiology and virology, Almaty, e-mail: aseke58@gmail.com;

³Kazakh National Pedagogical University, Almaty, e-mail: slovonine@mail.ru

The most toxic was urbanized soil taken near intensive highways and TEP-1: Cd content the maximum exceeded control in 4,2 times, excess of Cu, Pb and Zn was 2,5; 2,6 and 1,5 respectively. We found an inverse relationship between the content of heavy metals (HMs) in Almaty city's soil samples and the number of *Azotobacter* colonies in them; it was confirmed with 2 other indicators – average diameter of grown culture colonies and an index of toxicity (IT). Identified a sequence of HMs toxicity: Cd > Pb > Cu > Zn. Based on the model experiments was defined medianicide index LD50. Thus, it was detected sensitivity of the free-living nitrogen-fixing bacteria *Azotobacter* culture to the content of heavy metals in soils, and the change in the number of CFU and the diameter of the column can be used for indication of soil pollution.

Keywords: the indicator *Azotobacter* culture, heavy metals, toxicity of the urban soils

Общеизвестно, что тяжелые металлы (ТМ) приводят к изменениям физических и химических свойств почв, в значительной мере влияют на почвенный микробоценоз и биохимические процессы. Бактерии рода *Azotobacter* традиционно используются как индикаторы химического загрязнения почвы [1].

Целью данной работы являлось изучение возможности применения свободноживущих азотфиксирующих бактерий *Azotobacter* для оценки состояния загрязненных тяжелыми металлами почв г. Алматы.

Материалы и методы исследования

Объектом исследований выбраны образцы светло-каштановых почв г. Алматы, отобранные в 3 точках территории города вдоль пр. Райымбека в широтном направлении на пересечении главных автомагистралей (транспортные), а также район ТЭЦ-1 (промышленный); для контроля (фон) был выбран участок за городом – в том же широтном направлении на запад (25 км за городской чертой и в 1 км от

трассы). Места отбора почвенных проб обозначены следующим образом: т. 1 – пр. Райымбека (пересечение с ул. Пушкина); т. 2 – пр. Райымбека (пересечение с пр. Сейфуллина); т. 3 – пр. Райымбека (пересечение с ул. Розыбакиева); т. 4 – район ТЭЦ-1; т. 5 – 25 км от города (фон или контроль) и показаны на рис. 1.

Согласно общепринятой методике отбора проб для проведения почвенного мониторинга [2] образцы почв были взяты на глубине 0–25 см методом «конверта» (в 5 повторностях).

Для микробиологических исследований отбор проб производился стерильными инструментами в стерильные пакеты.

Обилие азотфиксирующих бактерий рода *Azotobacter* учитывали методом комочков обрастания на агаризованной безазотной среде Эшби [2] с подсчетом КОЕ. Индекс токсичности рассчитывали по Р.Р. Кабирову, Р.Х. Хазиповой [3].

Подготовку проб для определения ТМ (Pb, Cd, Cu и Zn) проводили по методике выполнения измерений массовой доли кислоторастворимых форм металлов [4]. Содержание ТМ определяли на атомно-абсорбционном спектрометре с электротермической атомизацией AA-6650 фирмы «Shimadzu» [5].



Рис. 1. Расположение участков отбора почвенных проб на карте г. Алматы (красные квадраты)

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что в городских почвах накапливаются разнообразные соединения естественного и антропогенного происхождения, обуславливающие загрязненность урбаноэзов. Основные их загрязнители – ТМ, присутствие которых связано с токсичностью почв, а их количество – со степенью токсичности.

Изучение содержания ТМ в почвенных образцах г. Алматы показало, что перекрестки с интенсивным транспортным движением имели полиметаллическое (Cd, Pb, Cu, Zn) загрязнение, но их содержание варьировало в зависимости от места отбора. Содержание Cd во всех опытных образцах превышало контроль (максимальное превы-

шение составило примерно 4,2 раза в т. 3). В этой же точке отбора почвенные образцы имели повышенное содержание Cu (превышение по сравнению с контролем составило 2,5 раза); превышение по Pb и Zn – 2,6 и 1,5 раза соответственно. Таким образом, почвенные образцы из т. 3, (позже подтвержденные как токсичные по результатам экспериментов с культурой Azotobacter), содержали наибольшее количество ТМ (кроме Pb). Анализ содержания ТМ в почвенных образцах т. 4 показал максимальное превышение концентрации Pb по сравнению с контролем в 3,2 раза, содержание остальных ТМ было также значительным и превышение составило: Cd – 2,6, Cu – 2,0, Zn – 1,5 раза (табл. 1).

Таблица 1

Содержание тяжелых металлов в почвенных образцах

Место отбора почвенных проб	Концентрация кислоторастворимых форм тяжелых металлов, мг/кг			
	Cd	Pb	Cu	Zn
Т. 1	0,51 ± 0,012	44,8 ± 0,265	36,4 ± 0,265	59,6 ± 0,153
Т. 2	0,39 ± 0,015	42,1 ± 0,436	43,7 ± 0,208	59,2 ± 0,208
Т. 3	0,67 ± 0,015	50,5 ± 0,306	52,7 ± 0,252	59,7 ± 0,231
Т. 4	0,41 ± 0,015	63,8 ± 0,153	42,8 ± 0,306	60,7 ± 0,208
Т. 5	0,16 ± 0,015	19,8 ± 0,208	21,5 ± 0,265	41,3 ± 0,351

Для оценки степени химического загрязнения почв был использован коэффициент опасности (K_0), который показывал,

во сколько раз содержание элемента-эко-поллютанта в почвенной пробе выше его ПДК. Наибольшие значения K_0 отмечены

для Pb – от 1,3 до 2,0, Cd – около 1,3 и Cu – от 1,0 до 1,6.

В большом количестве КОЕ бактериальной культуры *Azotobacter* выросли из почвенных образцов степной зоны (25 км от города) и в некоторых нейтральных и слабощелочных почвах г. Алматы (т. 1).

В настоящем исследовании интегральный показатель биологического состояния почвы был рассчитан по следующим параметрам: обилие КОЕ бактерий рода *Azotobacter*, средний диаметр их колоний и индекс токсичности (ИТ).

Наибольшее значение ИТ имели пробы почв, взятых на интенсивном транспортном

перекрестке (т. 3), число КОЕ *Azotobacter* и средний диаметр колоний в них минимальные, т.о. эту почву можно отнести к токсичной. Почвенный образец возле ТЭЦ-1 находился на 2-м месте по токсичности (т. 4). Изучение состояния почвенных образцов из 2 других магистралей (т. 1 и т. 2) показало, что показатели токсичности, количество КОЕ *Azotobacter* и их диаметр были близки между собой и соответствовали категории «среднетоксичных» почв. В контрольном варианте (степная зона за городом) по всем 3 показателям выявлены значения, свидетельствующие о благополучии в почвенных образцах (табл. 2).

Таблица 2

Некоторые параметры роста и развития культуры *Azotobacter* в анализируемых почвенных образцах

Место отбора почвенных проб	Средний диаметр колоний <i>Azotobacter</i> , (см)	Среднее число КОЕ <i>Azotobacter</i> в 1 г почвы	Индекс токсичности (ИТ)
Т. 1	0,61 ± 0,12	124,1 ± 25,7	0,70 среднетоксичная
Т. 2	0,57 ± 0,10	120,8 ± 24,2	0,67 среднетоксичная
Т. 3	0,39 ± 0,08	84,6 ± 15,9	0,46 токсичная почва
Т. 4	0,46 ± 0,09	102,5 ± 19,4	0,55 близкая к токсичной
Т. 5	0,73 ± 0,14	157,5 ± 30,6	Почва стимулирующая

Таким образом, азотфиксирующая культура *Azotobacter* произрастала в анализируемых почвах по-разному, наблюдались различия в скорости роста, количестве колоний и их диаметре; выявлена зависимость между показателями роста и развития данной тест-культуры и содержанием ТМ в почвенных образцах.

Результаты посевов показали зависимость количества КОЕ *Azotobacter* от концентрации ТМ в почвенных образцах: в урбанизированных, сильно загрязненных ТМ, наблюдалось максимальное их снижение. По степени токсичности Cd и Pb явились самыми токсичными металлами из исследуемых, о чем свидетельствовало то, что ингибирующее действие ТМ на бактерии рода *Azotobacter* проявилось весьма значительно в почвенных образцах, взятых в т. 3 (наибольшее содержание Cd = 0,67 мг/кг) и т. 4 (наибольшее содержание Pb = 63,8 мг/кг) (рис. 2).

Следовательно, рост колоний *Azotobacter* на среде Эшби составил 53,7% из почвенных образцов т. 3 и 65,1% – из образцов почвы, взятых в т. 4, очевидна коррелятивная связь между высокими концентрациями Cd

и Pb в этих пробах и количеством колоний *Azotobacter* (почти на 40–50% меньше, чем в почвенных пробах за городом). Среднее значение загрязнений почв по Pb г. Алматы (т. 1 и 2) показало уменьшение числа КОЕ *Azotobacter* примерно на 25%. Содержание Cu и Zn также оказало определенное ингибирующее воздействие на микробиоту почв по сравнению с контролем. Таким образом, установлена последовательность токсич-

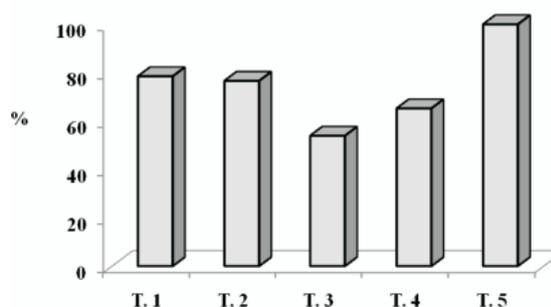


Рис. 2. Изменение численности *Azotobacter* (в %) при ингибирующем воздействии ТМ

ности тяжелых металлов для *Azotobacter* в почвах г. Алматы: $Cd > Pb > Cu > Zn$.

В модельных экспериментах в почвенные образцы вносили растворы солей металлов в следующих вариантах:

1. $Pb(CH_3COO)_2 \cdot 7H_2O$, $CuSO_4$, $CdSO_4$ и $ZnSO_4$ в концентрациях, в 2 раза превышавших контрольные.

2. $Pb(CH_3COO)_2 \cdot 7H_2O$, $CuSO_4$, $CdSO_4$ и $ZnSO_4$ в концентрациях, в 5 раз превышавших контрольные.

3. $Pb(CH_3COO)_2 \cdot 7H_2O$, $CuSO_4$, $CdSO_4$ и $ZnSO_4$ в концентрациях, в 10 раз превышавших контрольные.

4. Контролем служили естественные урбаноземы, содержавшие определенную концентрацию ТМ (см. табл. 1). Почвенные

модельные образцы с внесенными растворами ТМ инкубировали в эксикаторах (60% от ПВ, температура 25 °С).

Все исследованные показатели роста и развития культуры *Azotobacter* (количество КОЕ, средний диаметр колоний и ИТ) снижали свои значения при загрязнении почвы ТМ (табл. 3).

На основании проведенных модельных экспериментов для определения токсичности городских почв можно ввести еще 2 экологических показателя, характеризующих зависимость численности популяции *Azotobacter* от концентрации ТМ в почвенных образцах: среднесмертельный показатель LD_{50} и биоцидный показатель LD_{100} .

Таблица 3

Экологические характеристики развития культуры *Azotobacter* в модельном эксперименте

Вариант модельного опыта	Средний диаметр колоний <i>Azotobacter</i> , (см)	Индекс токсичности (ИТ)	Среднее число КОЕ <i>Azotobacter</i> в 1 г почвы
1	0,36	0,43	78,2
2	0,16	0,24	51,7
3	0,07	0,11	8,4
Контроль	0,50	0,60	108,0

Среднесмертельный показатель LD_{50} наблюдали при концентрациях ТМ, соответствовавших варианту 2 модельного эксперимента. Летальная доза ТМ LD_{100} для бактерий *Azotobacter* в данном опыте не выявлена.

Таким образом, нами установлена загрязненность почв г. Алматы тяжелыми металлами (Pb, Cd, Cu, Zn). Для определения степени загрязнения были использованы химические показатели – ПДК и K_o , а также биоиндикатор *Azotobacter*, определенные биологические показатели роста и развития которого можно применить для диагностики полиметаллического загрязнения почв г. Алматы.

Список литературы

1. Gulyas F. et al. Analysis of soil Toxicity using *Azotobacter* by soil disk method // Proc. World: Abst. Conf. (Amsterdam, Oct. 25-31, 1987). – Amsterdam, 1988. – P. 753–755.
 2. ГОСТ 17.4.3.01-83. Общие требования к отбору проб. (СГ СЭВ 3347-82). – М., 1983. – 44 с.

3. Кабиров Р.Р., Хазипова Р.Х. Альгологический метод оценки токсичности ПАВ // Биоиндикация и биомониторинг. – М.: Наука, 1991. – С. 282–285.
 4. ГОСТ 28168-89. Общие требования к отбору проб. – М., 1989. – 52 с.
 5. РД 52.18.269-90. Методика выполнения измерения массовой доли подвижных форм металлов. – М.: Госкомитет СССР по «Гидрометеорологии», 1990. – 35 с.
 6. Lewis I. M. The cytology of bacteria // Bacteriological Reviews. – 1991. – Vol. 5, № 3. – P. 181–230.
 7. Ahmad F., Ahmad I., Khan M. S. Indole Acetic Acid Production by the Indigenous Isolates of *Azotobacter* and Fluorescent *Pseudomonas* in the Presence and Absence of Tryptophan // Turkish J. Biol. – 2005. – № 29. – P. 29–34.

Рецензенты:

Тулемисова Ж.К., д.б.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Казахского национального аграрного университета, г. Алматы;

Козыбаева Ф.Е., д.б.н., профессор, ГНС отдела экологии почв Ордена Трудового Красного знамени Казахский научно-исследовательский институт почвоведения и агрохимии имени У.У. Успанова (МСХ АО «КазАгроИнновация»), г. Алматы.

КУЛЬТУРАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИДОВ РОДА *EREMOTHECIUM* S.F.ASHBY ET W.NOWELL

Семенова Е.Ф., Шпичка А.И., Моисеева И.Я.

ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: sef1957@mail.ru

Выявлены макро-, микроморфологические и физиолого-биохимические особенности штаммов, относящихся к видам рода *Eremothecium*. В сравнительном аспекте изучена динамика накопления рибофлавина и эфирного масла в процессе онтогенеза.

Ключевые слова: *Eremothecium ashbyi* Guilliermond, *Eremothecium gossypii* Kurtzman, продуценты рибофлавина и эфирного масла, культурально-морфологические признаки, физиолого-биохимические свойства

CULTURAL-MORPHOLOGICAL AND PHYSIOLOGICAL-BIOCHEMICAL FEATURES OF GENUS *EREMOTHECIUM* S.F.ASHBY ET W.NOWELL SPECIES

Semenova E.F., Shpichka A.I., Moiseeva I.Ya.

The Penza State University, Penza, e-mail: sef1957@mail.ru

The macro-, micromorphological and physiological-biochemical features of strains of genus *Eremothecium* species are revealed. The dynamics of riboflavin and essential oil accumulation in ontogenetic process is studied in comparative aspect.

Keyword: *Eremothecium ashbyi* Guilliermond, *Eremothecium gossypii* Kurtzman, overproducers of riboflavin and essential oil, cultural-morphological traits, physiological-biochemical properties

В последние десятилетия активно изучаются летучие продукты микробного метаболизма для выяснения их роли в аллелопатических взаимодействиях микро- и макроорганизмов. Прикладной аспект проблемы биосинтеза и накопления летучих метаболитов позволяет рассматривать микроорганизмы в качестве нетрадиционных источников получения натуральных душистых веществ, применяемых в медицине, фармацевтической, парфюмерно-косметической и пищевой промышленности.

Скрининг биосинтетической способности более 50 культур мицелиальных грибов, относящихся к видам *Ceratocystis paradoxa*, *C.pilifera*, *Eremothecium ashbyi*, *Ashbyi gossypii*, *Aspergillus awamori*, *Asp. foetidus*, *Penicillium canescens*, *Trichoderma viride* и ряду других, показал, что они могут продуцировать эфирные масла, содержащие ценные компоненты [4, 5, 7, 9]. Качественный состав и количественное содержание (22,3...424,1 мг/л культуральной жидкости) синтезируемых летучих соединений весьма разнообразны и обусловлены как генетическими факторами, так и условиями культивирования.

Наибольшее количество эфирного масла синтезировали коллекционные штаммы рода *Eremothecium* – до 180 мг/л культуральной жидкости в течение первых двух суток роста на ферментационной среде, что сопоставимо с содержанием эфирного масла в 500...600 г цветков

розы. Основными компонентами являются гераниол (69,5...84,9%) и β-фенилэтанол (12,7...27,7%), а также идентифицированы нерол, цитронеллол, нераль и гераниаль, что свидетельствует о сходстве изучаемого масла с эфирным маслом из свежих цветков розы. Наряду с ароматообразующими соединениями штаммы продуцируют витамин В₂ (рибофлавин) – до 137 мг/л культуральной жидкости и при этом различаются уровнем флавиногенеза [1-3, 8].

Целью данного исследования является изучение культурально-морфологических и физиолого-биохимических особенностей видов рода *Eremothecium* в связи с динамикой накопления рибофлавина и эфирного масла.

Материал и методы исследования

Объектами исследования служили штаммы *Eremothecium ashbyi* Guilliermond 1935 ВКМ F-124, ВКМ F-3009 (мутант, получен селекционным путем из штамма ВКМ F-124) и *Eremothecium gossypii* (S.F. Ashby et W. Nowell 1926) Kurtzman 1995 (синоним *Ashbya gossypii* (S.F. Ashby et W. Nowell 1926) Guilliermond 1928) ВКМ F-1398, ВКМ F-3276 (мутант, получен путем отбора из штамма ВКМ F-1398), ВКМ F-3296. Данные микроорганизмы относятся к царству *Fungi*, типу *Ascomycota*, классу *Endomycetes*, порядку *Saccharomycetales*, семейству *Spermothoraceae* (*Nematosporaceae*). Изучаемые штаммы не являются патогенными для человека, так как не относятся к 1–4-й группе патогенности согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам СП 1.3.2322–08. Безопас-

ность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. М.: Госкомсанэпиднадзор РФ, 2008.

Культуры поддерживали при 4°C на скошенной агаризованной среде, содержащей соевую муку (4%) и сахарозу (1%) [10], сусло-агаре, агаре Сабуро, картофельно-глюкозном агаре, мясо-пептонном агаре, среде Чапека, питательном агаре [7]. Ферментацию осуществляли в течение 18...84 часов в жидкой питательной среде (10 мл) в микробиологических пробирках на качалках (150 об./мин). Культуральную жидкость (КЖ) в трехкратной повторности отбирали каждые 12 ч, начиная с 24 ч культивирования. Мицелий отфильтровывали, биомассу определяли после высушивания при 100°C до постоянной массы, фильтрат культуральной жидкости экстрагировали диэтиловым эфиром или липиды извлекали трехкратной экстракцией гексаном. Растворитель удаляли на роторном испарителе под вакуумом, остаток липидов взвешивали. Навеску липидов растворяли в гексановом растворе внутреннего стандарта (2 мг ментола в 1 мл гексана) и анализировали содержание ароматобразующих соединений (АОС) методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Содержание рибофлавина определяли спектрофотометрически при 445 нм после предварительного гидролиза культуральной жидкости при 100°C в течение 30 мин в присутствии 6 н раствора соляной кислоты. Морфологию культур исследовали под микроскопом БИОМЕД-3 (кратность увеличения 10, 40) в нативных и окрашенных метиленовым синим микропрепаратах. Фотографирование осуществляли аппаратом Panasonic DMC-FX100 с объективом Lumix 12 mega pixels.

Результаты исследования и их обсуждение

Макроморфология

E. ashbyi на твердой агаризованной среде образует плоские матовые (позднее глянцево-желтые) колонии желтого цвета, легко снимающиеся с агара. Форма колоний округлая, диаметром 8...12 мм (на сусло-агаре через 3 сут. роста при 28°C). На мясо-пептонном, питательном агаре и агаре Сабуро пигментация изучаемых штаммов менее выражена по сравнению с глюкозо-картофельным агаром, сусло-агаром, средой Чапека.

Следует отметить, что популяция штамма *E. ashbyi* ВКМ F-124 была наиболее гетерогенна, по сравнению с другими изучаемыми штаммами, по некоторым количественным характеристикам отдельных колоний (диаметру, пигментации и др.).

E. gossypii образует колонии, которые на сусло-агаре, картофельно-глюкозном агаре, среде Чапека с кукурузным экстрактом через 3 суток роста при температуре $27 \pm 1^\circ\text{C}$ достигают 6 мм, пигментированы, желтого цвета с четким краем. Форма колоний округлая, они плоские, матовые, плотные, с агара легко снимаются петлей в виде пленки. Спустя 10 суток светло-желтые, слегка выпуклые в середине, с поверхностно-разбросанным бесцветным краем. Пигмент (рибофлавин) окра-

шивает среды в желто-коричневые тона. Рост по штриху на среде Чапека – скудный, сусло-агаре, картофельно-глюкозном агаре – умеренный, на среде Чапека с кукурузным экстрактом, питательном агаре – хороший.

Микроморфология

E. ashbyi имеет дихотомически ветвящийся мицелий, состоящий из многоядерных клеток. Диаметр гиф варьирует в пределах 2,5...16,5 мкм. Спорангии продолговатые многоспоровые, конидии веретеновидные. Размеры аскоспор составляют: длина – 20,2...26,7 мкм, диаметр – 2,5...2,8 мкм.

При культивировании штаммов *E. gossypii* на твердых питательных средах и в аналогичных жидких средах существенных отличий микроморфологических показателей (форма, размеры клеток и т.п.) не наблюдалось. Спорогенез начинается при старении культуры, не ранее стационарной фазы: аски с аскоспорами образуются интеркалярно, а почкующиеся клетки (конидии) – терминально или латерально на гифах мицелия.

Физиолого-биохимическая характеристика

Особенности физиологии видов *Eremothecium* (табл. 1) исследовали в различных условиях культивирования: варьировали температурные показатели, значения исходного pH и режимы аэрации. Изучаемые микроорганизмы растут в диапазоне температур 20...35°C, оптимальная область – 26...28°C (при 37°C не растут). Область pH для роста 3,2...7,5, оптимум pH 5,5...6,5. По отношению к кислороду являются аэробами в условиях поверхностного и глубинного культивирования.

Использование (утилизация) источников углерода и азота видами рода *Eremothecium* изучалось в основном на модификациях среды Чапека.

При этом потребление изучаемыми штаммами единственных источников углерода и энергии, а также азота происходит с различной интенсивностью.

Как отмечалось ранее, микромицеты *E. ashbyi* и *E. gossypii* являются продуцентами рибофлавина и эфирного масла, основными ароматобразующими соединениями которого являются гераниол, нерол, цитронеллол, β-фенилэтанол. Однако доля этих веществ в составе синтезированных мицелием *E. gossypii* липидов существенно выше, по сравнению с *E. ashbyi*, причем соотношение монотерпеновых спиртов более приближено к содержанию их в розовом эфирном масле. Основные компоненты и их процентное соотношение в смесях ароматобразующих соединений, синтезирован-

ных *E. ashbyi* и *E. gossypii*, представлены в табл. 2.

Минорными составляющими смеси душистых веществ являются нераль, гераниаль, эфиры монотерпеновых спиртов, ли-

налоол, свойственные маслам розового направления. Следует отметить, что определенное варьирование приведенных показателей обусловлено различным составом питательных сред.

Таблица 1

Физиолого-биохимические свойства видов рода *Eremothecium*

Свойство	<i>E. ashbyi</i>	<i>E. gossypii</i>
Источники углерода для роста		
– глюкоза	Утилизирует	Утилизирует
– фруктоза	Утилизирует	Не определяют
– галактоза	Не определяют	Не утилизируют
– ксилоза	Не определяют	Не утилизируют
– арабиноза	Не определяют	Не утилизируют
– рамноза	Не определяют	Не утилизируют
– мальтоза	Не определяют	Утилизируют
– сахароза	Не определяют	Утилизируют
– рафиноза	Не определяют	Утилизируют
– инозит	Не утилизируют	Не утилизируют
– дульцит	Не определяют	Не утилизируют
– маннит	Не определяют	Не утилизируют
– сорбит	Не определяют	Не утилизируют
– глицерин	Утилизируют	Не определяют
– этанол	Не определяют	Утилизируют
– глюкозамин	Не определяют	Не утилизируют
– ацетат	Утилизируют	Не определяют
– цитрат	Утилизируют	Не утилизируют
– крахмал	Не утилизируют	Не определяют
– целлюлоза	Не утилизируют	Утилизируют
Гидролиз казеина	Наблюдается коагуляция	Наблюдается коагуляция
Гидролиз пептона	Положительный	Положительный
Гидролиз желатина	Слабый	Не определяют
Восстановление нитратов	Положительное	Отрицательное
Ассимиляция аммонийного азота	Не определяют	Положительная

Таблица 2

Состав эфирного масла штаммов *Eremothecium*

Компонент	Штаммы <i>E. ashbyi</i>	Штаммы <i>E. gossypii</i>	
		ВКМ F-3276	ВКМ F-1398
Гераниол	65,5...80,9%	31,5...58,8%	55,7...69,7%
Цитронеллол	6,0...11,4%	2,5...4,6%	0,3...3,0%
Нерол	1,8...3,4%	1,9...6,8%	0,1...1,1%
β-фенилэтанол	9,1...20,1%	44,0...57,4%	25,1...38,6%

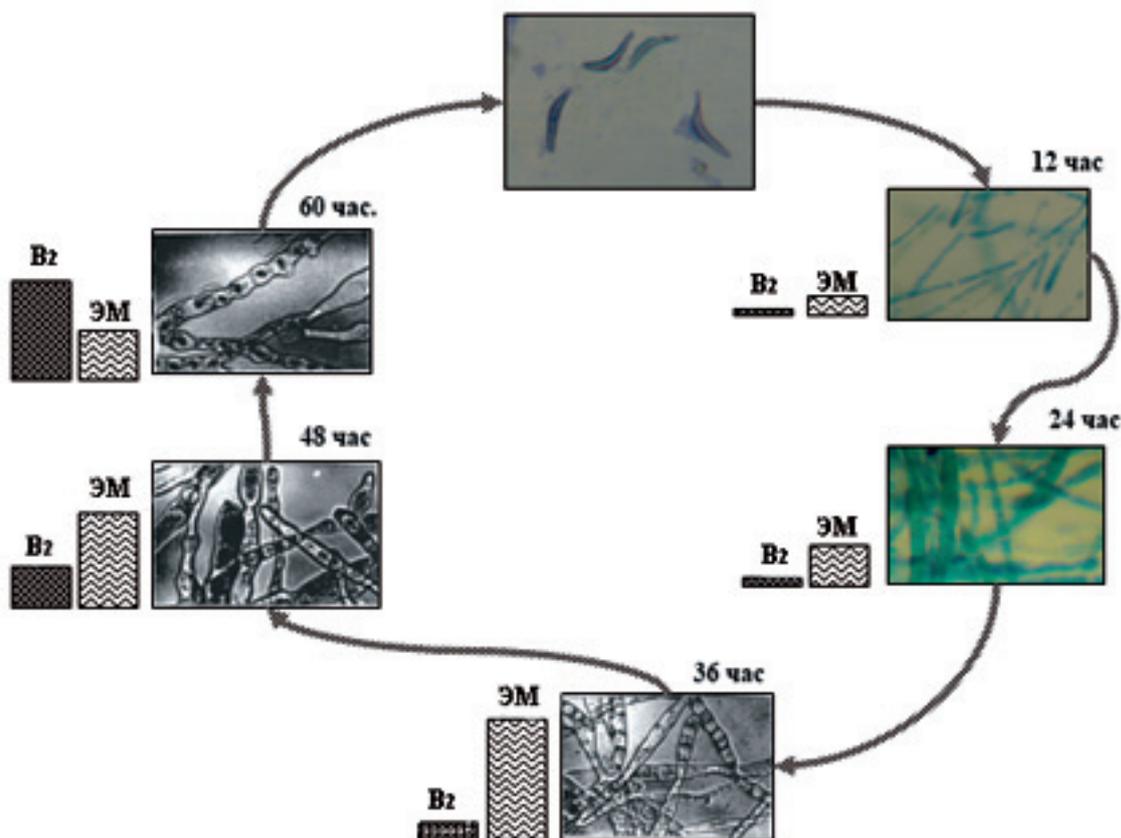
Динамика роста и развития в процессе культивирования

Динамика накопления биомассы *E. ashbyi* при культивировании в жидкой питательной среде подчиняется известным закономерностям для простых периодических культур: до 36 ч рост идет экспоненциально и достигает 2,0 г сухой биомассы на 1 л культуральной жидкости, затем наблюдается замедление

скорости роста, характерное при переходе к стационарной фазе, и к концу ферментации – началу автолиза культуры. При этом происходит сдвиг pH: закисление культуральной жидкости в период активного роста до 5,5 и увеличение pH до 6,2 в стационарную фазу и фазу лизиса. Синтез и накопление рибофлавина начинался в фазе стационарного роста и увеличивался по мере лизирования

культуры до 30 мг/г сухой биомассы. Максимум накопления основного монотерпенового спирта в составе эфирного масла гриба – гераниола – наступал в период между 36 и 48 ч культивирования и составил 25 мг/г сухой биомассы (рисунок). Аналогичным закономерностям подчиняется динамика роста

и развития штаммов *E. gossypii*. Продуктивность *E. ashbyi* в отношении синтеза эфирного масла при глубинном культивировании на соевой ферментационной среде составляет 99,8...141,1 мг/л, в то время как продуктивность *E. gossypii* – 565,5 мг/л ароматического продукта.



Динамика накопления эфирного масла и рибофлавина в онтогенезе *E. ashbyi* (периоды культивирования от момента прорастания аскоспор, час.; ЭМ – эфирное масло; B₂ – рибофлавин)

С особенностями биосинтетической активности коррелирует формирование и развитие некоторых клеточных структур. В вегетативных гифах суточной глубинной культуры присутствовали липидные тела. Количество их в динамике изменялось параллельно с уровнем накопления компонентов эфирного масла в культуральной жидкости. Выявленная вакуолизация мицелия отмечалась в период 36...48 часов культивирования. Активное спорообразование происходило в стационарной фазе изучаемых продуцентов (48...60 часов роста).

Наиболее продуктивным штаммом вида *E. ashbyi* является ВКМ F-3009, превосходящий по биосинтетической активности ВКМ F-124 в 1,4 раза, а рода *Ermothecium* – ВКМ F-3276, активность которого на 29...32 %

выше, чем ВКМ F-3009. Поэтому можно рекомендовать *E. gossypii* ВКМ F-3276 в качестве продуцента для биотехнологического получения натурального ароматического продукта, идентичного розовому эфирному маслу.

Выводы. Для видов *E. gossypii* и *E. ashbyi* не выявлено существенных отличий в микроморфологических показателях (форма, размеры клеток и т.п.) и в физиологических оптимумах (рН, температура, аэрация), а также в характере роста на различных питательных средах.

Определены культурально-морфологические и физиолого-биохимические особенности вида *E. gossypii*: имеет более мелкие по сравнению с *E. ashbyi* колонии, которые не становятся глянцевыми при культивиро-

вании свыше 3 суток, утилизирует в качестве единственного источника углерода и энергии целлюлозу и не усваивает цитраты.

Уровень накопления ароматобразующих веществ *E. gossypii* существенно выше, по сравнению с *E. ashbyi*, причем соотношение монотерпеновых спиртов более приближено к содержанию их в розовом эфирном масле.

Список литературы:

1. А.с. 1454845 СССР. Штамм гриба *Eremothecium ashbyi* ВКМФ-3009Д – продуцент эфирного масла / Семенова Е.Ф., Родов В.С., Бугорский П.С. (СССР) Заявл. 28.07.87. Опубл. 30.01.89, БИ № 4.
2. А.с. 1794948 СССР. Штамм гриба *Ashbya gossypii* ВКМФ – 3276Д – продуцент эфирного масла / Семенова Е.Ф., Бугорский П.С., Радзимовская С.Б. (СССР). Заявл. 23.08.90. Опубл. 15.02.93, БИ № 6.
3. Бугорский П.С., Семенова Е.Ф., Родов В.С. Влияние ионов водорода, калия и натрия на продуктивность гриба *Eremothecium ashbyi* // Микробиологический журнал, 1990. – Т. 52. – № 3. – С. 44–47.
4. О биосинтезе компонентов эфирного масла грибом *Eremothecium ashbyi* (структурно-функциональные особенности) / А.Н. Погорельская, П.С. Бугорский, Е.Ф. Семенова, Н.П. Бузулукова, Е.И. Горнунг // Вестник Российской академии с.-х. наук. – 2003. – № 1. – С. 83–85.
5. Получение и анализ эфирных масел при культивировании некоторых мицелиальных грибов / П.С. Бугорский, Е.Ф. Семенова, В.С. Родов и [др] // Основные направления исследований по интенсификации эфиромасличного производства: тезисы докладов Всесоюзного совещания. – Симферополь, 1985. – Ч. 2. – С. 51–52.
6. Практикум по микробиологии / под ред. А.И. Нетрусова. – М.: Академия, 2005. – 608 с.
7. Семенова Е.Ф., Бугорский П.С. Некоторые итоги поиска биотехнологически перспективных ароматобразующих культур // Труды ВНИИ эфиромасличных культур. – Симферополь, 1989. – Т.20. – С. 14–16.
8. Семенова Е.Ф. *Eremothecium ashbyi* – перспективный продуцент для биотехнологии эфирных масел // VII съезд Украинского микробиологического общества (тезисы докладов). – Черновцы, 1989. – Ч. 1. – С. 126
9. Семенова Е.Ф., Бугорский П.С. Мицелиальные грибы – перспективные культуры для биотехнологического получения ароматических продуктов // V симпозиум «Основные направления научных исследований по интенсификации эфиромасличного производства»: тезисы докладов. – Кишинев, 1990. – С. 88–89.
10. Семенова Е.Ф. Биосинтетическая активность и антимикробные свойства *Eremothecium ashbyi* Guill // Известия вузов. Поволжский регион. – 2007. – Серия «Медицинские науки», № 4. – С. 44–50.

Рецензенты:

Иванов А.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии и экологии ФГОУ ВПО «Пензенская государственная сельскохозяйственная академия», Министерство сельского хозяйства РФ, г. Пенза;

Генгин М.Т., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии ГОУ ВПО «Пензенского государственного педагогического университета им. В.Г. Белинского» Министерство образования и науки РФ, г. Пенза.

УДК 619:615.451.2

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У СОБАК ПРИ ДЕМОДЕКОЗЕ

Скосырских Л.Н., Столбова О.А.

ФГОУ ВПО «Тюменская государственная сельскохозяйственная академия», Тюмень,
e-mail: rus72-78@mail.ru

Проведены исследования по выяснению биохимических изменений в отдельных системах органов и тканей макроорганизма. В результате диагностических исследований установлено, что патология печени при локализованной и генерализованной формах демодекоза является достаточно распространенной. Наличие печеночной недостаточности подтверждает необходимость включения в схемы лечения демодекоза гепатопротекторов.

Ключевые слова: собаки, демодекоз, биохимия крови

CHANGE OF BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD AT DOGS AT DEMODECOSIS

Skosyrskih L.N., Stolbova O.A.

Tyumen state agricultural academy, Tyumen, e-mail: rus72-78@mail.ru

Researches on finding – out of biochemical changes in separate systems of bodies and fabrics at dogs Are carried out (spent). As a result of diagnostic reserches it is established, that the pathology of a liver at located and extensive forms demodectosis is sufficient widespread (distributed). Presence of hepatic insufficiency confirms necessity of inclusion for circuits of treatment demodectosis preparations supprting a liver.

Keywords: dogs, demodectosis, blood biochemistry

Демодекоз собак протекает чаще как хроническое заболевание. Как известно, хронические дерматиты вызывают вторичную системную и органную патологию, вовлекая в патологический процесс, прежде всего печень и почки. В этом случае выявление биохимических нарушений отдельных систем органов и тканей макроорганизма позволяет полнее представить картину изменений в обмене веществ, что важно не только для понимания патогенеза, но и для разработки специфических методов терапии [2,3].

Цель исследования – выяснить биохимический статус собак при демодекозной инвазии.

Материалы и методы исследований

Материалом биохимических исследований служила сыворотка крови. Всего в опыте участвовало 30 собак различных пород (немецкие и среднеазиатские овчарки, ротвейлеры, доберманы) в возрасте от 1 до 3 лет, сформированных в 3 группы по 10 животных. В первую группу входили больные собаки, у которых демодекоз протекал в чешуйчатой форме и носил в основном локальный характер, во вторую – с генерализованной формой, в третью – клинически здоровые собаки, подобранные по методу аналогов. Кровь брали из латеральных подкожных вен предплечья или голени. В сыворотке крови определяли содержание общего белка (биуретовым методом), мочевины (уреазным методом), креатинина (кинетическим методом на основе реакции Яффе), билирубина по методу Ендрасика-Клеггорна-Грофа, глюкозы

(глюкозооксидазным методом), холестерина (колориметрическим методом), β -липопротеидов (турбидиметрическим методом), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) (оптимизированным диметрофенилгидрозоновым методом), щелочной фосфатазы (унифицированный метод), α -амилазы (оптимизированным энзиматическим кинетическим методом), кальция (унифицированным колориметрическим методом), фосфора неорганического (UV – методом с молибденовым комплексом), сывороточного железа (колориметрическим методом), а также тимоловую пробу (турбидиметрическим методом) [1, 4].

Полученный цифровой материал подвергли статистической обработке в соответствии с методами биометрии (М.Л. Беленький, 1963; Н.В. Садовский, 1975), с вычислением средних арифметических квадратичных ошибок ($M \pm m$). Значения критерия достоверности оценивали по таблице вероятностей Стьюдента-Фишера в зависимости от объема выборки анализируемого материала. Вероятность различий осуществляли при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализируя результаты исследований, следует отметить, что у животных с демодекозной инвазией отмечалось динамичное повышение содержания общего белка в сыворотке крови при локализованной форме на 27,2% ($70,57 \pm 4,21$ г/л), при генерализованной форме на 37,5% ($76,3 \pm 2,21$ г/л) против $55,5 \pm 3,11$ г/л у клинически здоровых животных, альбуминов на 11,9% ($51,5 \pm 4,25$ г/л) и 19,8% ($55,13 \pm 2,17$ г/л) против $46,0 \pm 2,81$ г/л и понижение

γ-глобулинов на 29,5% ($18,6 \pm 1,20$) и 52% ($12,67 \pm 1,62$) соответственно против $26,4 \pm 1,95$ в контроле (таблица). Повышение альбуминовой фракции, по-видимому,

связано с ответной реакцией организма на паразитирование клещей, а снижение γ-глобулиновых белков – с иммунодефицитом в организме животных.

Биохимические показатели крови собак ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	Здоровые животные			Больные животные	
		Контроль ($n = 10$)	Локализованная форма ($n = 10$)	Генерализованная форма ($n = 10$)		
Общий белок	г/л	$55,5 \pm 3,11$	$70,57 \pm 4,217^*$	$76,3 \pm 2,21^*$		
Альбумины	г/л	$46,0 \pm 2,81$	$51,5 \pm 4,25$	$55,13 \pm 2,176^*$		
Глобулины: α 1	%	$12,4 \pm 1,75$	$10,0 \pm 1,08^*$	$4,97 \pm 1,552^*$		
α 2	%	$15,57 \pm 1,571$	$12,11 \pm 1,116^*$	$9,16 \pm 1,298^*$		
β	%	$21,8 \pm 1,98$	$23,52 \pm 1,748$	$24,64 \pm 1,179^*$		
γ	%	$26,4 \pm 1,95$	$18,6 \pm 1,20^*$	$12,7 \pm 1,62^*$		
Соотношение альбуминов/глобулинов	%	$0,52 \pm 0,047$	$0,68 \pm 0,045^*$	$0,87 \pm 0,029^*$		
Глюкоза	ммоль/л	$3,34 \pm 0,211$	$3,85 \pm 0,144$	$4,0 \pm 0,120^*$		
Общий билирубин	мкмоль/л	$7,2 \pm 0,15$	$7,69 \pm 0,226^*$	$7,83 \pm 0,194^*$		
Остаточный азот	ммоль/л	$18,3 \pm 1,203$	$22,7 \pm 1,723^*$	$26,71 \pm 1,063^*$		
Мочевина	ммоль/л	$5,3 \pm 0,38$	$6,23 \pm 0,401$	$8,03 \pm 0,329^*$		
АсАТ	ЕД/л	$7,6 \pm 1,68$	$34,14 \pm 3,751^*$	$40,3 \pm 2,45^*$		
АлАТ	ЕД/л	$10,5 \pm 1,87$	$36,86 \pm 4,522^*$	$39,15 \pm 1,154^*$		
Тимоловая проба	у.ед	$1,17 \pm 0,15$	$1,32 \pm 0,086$	$2,07 \pm 0,296^*$		
ГГТ	ЕД/л	$16,75 \pm 1,561$	$23,0 \pm 2,33^*$	$27,0 \pm 2,82^*$		
Щелочная фосфатаза	ЕД/л	$31,67 \pm 2,189$	$59,9 \pm 2,41^*$	$95,33 \pm 5,926^*$		
В – липопротеиды	у.ед	$16,01 \pm 1,138$	$21,86 \pm 1,884^*$	$23,1 \pm 1,212^*$		
Холестерин	ммоль/л	$3,49 \pm 0,139$	$4,28 \pm 0,33^*$	$5,65 \pm 0,78^*$		
Креатинин	ммоль/л	$0,04 \pm 0,009$	$0,09 \pm 0,004^*$	$0,17 \pm 0,012^*$		
Альфа-амилаза	U/L	$411,45 \pm 10,158$	$840,38 \pm 12,599^*$	$1039,4 \pm 38,09^*$		
Сывороточное железо	мкмоль/л	$24,13 \pm 1,845$	$20,75 \pm 2,682$	$17,65 \pm 1,224^*$		
Кальций	ммоль/л	$2,66 \pm 0,15$	$2,56 \pm 0,72^*$	$2,42 \pm 0,16^*$		
Фосфор	ммоль/л	$0,48 \pm 0,030$	$1,38 \pm 0,108^*$	$1,42 \pm 0,301^*$		

Примечание: * – статистическая достоверность различий по отношению к контрольной группе при $P < 0,05$.

Соотношение альбуминов/глобулинов при локализованной и генерализованной формах демодекоза достоверно повысилось на 30,8% ($0,68 \pm 0,045$) и 67,3% ($0,87 \pm 0,029$) соответственно против $0,52 \pm 0,047$ в контроле, что характерно для любого воспалительного процесса.

Значение аспаратаминотрансферазы (АсАТ) у животных с локализованной и генерализованной формами демодекоза по сравнению со здоровыми животными было выше в 4,5 и 5,3 раза, аланинаминотрансферазы (АлАТ) – в 3,5 и 3,7 раза, щелочной фос-

фатазы в 1,9 и 3 раза, гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) на 37,5 и 61,2%, глюкозы на 3,8 и 16,5%, холестерина на 22,6 и 61,9%, билирубина на 6,8 и 8,8%, β-липопротеидов на 36,5 и 44,3% соответственно.

При анализе показателей минерального обмена было выяснено, что количество кальция в сыворотке крови у больных животных 1-й и 2-й группы по сравнению с контрольными ниже на 2,8 и 9,1%, фосфора выше – в 2,8 и 2,9 раза соответственно. Содержание сывороточного железа у клинически здоровых собак выше, чем у собак с ло-

кализованной и генерализованной формами на 17,6 и 36,7% соответственно, что свидетельствует о снижении газообмена в тканях и органах. У всех животных, страдающих демодекозом, наблюдалось увеличение уровня активности амилазы, причем в группе с генерализованной формой этот показатель достоверно увеличивался в 2,5 раза. Концентрация мочевины превышала контрольные показатели у собак с демодекозной инвазией на 17,5 и 51,5%, креатинина – в 2,3 и 4,3 раза соответственно.

Заключение. Таким образом, на основании данных литературы и результатов собственных исследований можно сделать вывод: характер изменений биохимических тестов при локализованной и генерализованной формах демодекоза собак свидетельствует о том, что патология печени у них является достаточно распространенной и может рассматриваться как фактор, снижающий защитные функции кожи, предрасполагая к распространению и увеличению популяции клещей в коже организма хозяина. Наряду с этим, наличие печеночной недостаточности подтверждает необходи-

мость включения в схемы лечения демодекоза гепатопротекторов.

Список литературы

1. Василевич Ф.И. Биохимические исследования печени собак при демодекозе / Ф.И. Василевич, А.Г. Малахов, А.А. Лисицина // Ветеринария. – 1997. – № 4. – С. 46–48.
2. Василевич Ф.И. Демодекоз животных. Монография / Ф.И. Василевич, С.В. Ларионов. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2001. – 251 с.
3. Денисенко В.Н. Биохимические показатели сыворотки крови собак / В.Н. Денисенко, Е.А. Кесарева // Десятый московский международный ветеринарный конгресс. – М., 2002. – С. 228–229.
4. Лисицина А.А. Оценка функционального состояния печени почек у собак при демодекозе / А.А. Лисицина, Ф.И. Василевич // Седьмая международная конференция по проблемам ветеринарной медицины мелких домашних животных. – М., 1999. – С. 128–130.

Рецензенты:

Хазимухаметова И.Ф., д.в.н., профессор кафедры диагностики и терапии животных, ФГОУ ВПО «Уральская государственная академия ветеринарной медицины», г. Троицк;

Домацкий В.Н., д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной энтомологии и арахнологии», г. Тюмень.

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ НА ОСНОВЕ МИНЕРАЛА БИШОФИТ ЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

¹Сысуев Б.Б., ¹Митрофанова И.Ю., ²Степанова Э.Ф.

¹ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава»,
Волгоград, e-mail: Mitrofanova@yandex.ru;

²ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия», Пятигорск

Магнийсодержащий минерал бишофит, уникальные по мощности и чистоте залежи которого находятся на западном и северо-западном обрамлении Прикаспийской впадины, обладает многоплановым биологическим действием. Это позволяет рассматривать его как перспективный и экономичный, доступный и экологически чистый сырьевой источник для создания высокоэффективных лекарственных препаратов бишофита в новых, технологически совершенных лекарственных формах.

Ключевые слова: минерал бишофит, лекарственные формы

PROSPECTS AND PROBLEMS OF DEVELOPING EFFECTIVE PHARMACEUTICAL FORMS BASED ON MINERAL BISCHOFITE

¹Mitrofanova I.U., ¹Sysuev B.B., ²Stepanova E.F.

¹The Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: Mitrofanova@yandex.ru;

²The Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk

Magnesium mineral bishofite has many-sided biological activity. There are unique deposits (from the point of view of capacity and cleanliness) on the western and northwest frames of the Caspian cavity. So, it may be considered as perspective and economic, accessible and ecologically pure raw material source for developing high effective drugs in new technologically perfect pharmaceutical forms.

Keywords: mineral bischofite, pharmaceutical forms

Несмотря на значительные достижения в создании лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний суставов, слизистых оболочек и кожи, проблема эффективности данной терапии далека от решения.

При местной терапии воспалительного процесса глюкокортикоидными мазевыми средствами отмечаются такие осложнения, как утончение кожи, кровоизлияния (экхимозы), акне и гирсутизм, снижение устойчивости ткани к инфекции, подавление местного иммунитета [4, 5]. Антибактериальные средства, используемые для местной терапии инфицированных воспалительных заболеваний, как правило, оказывают широкий спектр противомикробного действия, вызывая дисбактериоз, иммуносупрессию и т.д. Поэтому вполне объясним возврат интереса исследователей к природным бальнеологическим средствам на основе магнийсодержащих минералов (соли мертвого моря, поморийская рапа, бишофит и т.д.), которые хотя и не оказывают выраженного противовоспалительного действия, но наличие у них умеренных антибактериальных и иммуномодулирующих свойств позволяет проводить эффективную местную терапию без каких-либо существенных побочных эффектов. Кроме того, создание удобных

фармацевтических форм бальнеологических средств (пасты, мази, растворы и сухие препараты солей) позволяет использовать данный вид лечения в домашних и амбулаторных условиях [5].

В первую очередь, определенный интерес представляют такие минералы (карналит, кизерит, бишофит и т.д.), входящие в состав воды Мертвого моря, Поморийской рапы, Крымской рапы и континентальных солевых озер (типа озера Эльтон). И, хотя солевой состав этих рассолов сложен, общим объединяющим фактором является высокое содержание магния [5].

Магний, являясь макроэлементом, широко распространен в природе и составляет около 2,35% от веса земной коры [3]. В чистом виде магний представляет собой легкий минерал, прозрачный, серебристо-белый с плотностью 1,74 г/см³ и температурой плавления 651 °С, который на воздухе быстро покрывается защитной оксидной пленкой. В природе магний находится в составе различных минералов и в свободной форме не встречается.

Основными источниками соединений магния до настоящего времени служат залежи доломитов и магнезитов, морская вода, соляные месторождения с карналитом и рассолы соляных озёр.

В настоящее время магнийсодержащие минералы активно используются в трех направлениях – бальнеотерапия, косметология и создание лекарственных средств [5].

Для изготовления нутрицевтических средств и лекарственных препаратов, используемых для лечения и профилактики недостаточности магния, используют следующие органические и неорганические соли магния:

I. Неорганические соли магния: магния хлорид шестиводный, кристаллогидрат магния сульфата, магния гидроксид безводный, магния тиосульфат, магния оксид безводный, кристаллогидрат магния нитрата и магния карбоната;

II. Органические соли магния: магния глютаминат, магния цитрат безводный, магния глюкогептонат безводный, магния глюконат водный, магния лактат безводный, магния пироглютамаат безводный, магния аспарагинат дигидрохлорид, магния аскорбинат.

В настоящее время зарегистрированы различные препараты, содержащие ионы магния, которые подразделяют на подгруппы в зависимости от путей введения в организм [6].

Лекарственные средства для парентерального введения в основном используют для возмещения дефицита магния или лечения гипомagneзиемии.

Пероральные формы препаратов магния используют для устранения дефицита магния в организме или для обогащения пищевого рациона.

Препараты магния используют для местного воздействия в гастроэнтерологии в качестве антацидных средств (окись и гидроокись магния) и слабительных (сульфат магния) средств [5, 9].

Соли магния для местного применения (25% раствор сульфата магния в глицерине, полиминерол, вульназан) используют в качестве противовоспалительных, ранозаживляющих и противомикробных средств в медицине для лечения артритов, артрозов, гнойных ран, офтальмологических заболеваний, применяются в стоматологической практике для лечения стоматитов, пародонтоза и гингивитов [5].

Лекарственные формы препаратов магния для местного применения (мази, линименты, аэрозоли), бальнеологические средства (ванны, компрессы и т.д.) на основе природных минералов (бишофит, карналит, морская вода) и косметические средства оказывают противовоспалительное, антимикробное и фунгистатическое действия, стимулируют репаративные процессы, нормализуют микроциркуляцию и обмен веществ.

На основе солей Мертвого моря, Поморийской рапы производятся различные косметические продукты (кремы, лосьоны, кремы для бритья, гели, соли для ванн), зубные пасты и бальнеологические средства. Последние используются в комплексной терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, заболеваний слизистых оболочек и кожи (псориаз, экзема), синдроме хронической усталости. Морская вода находит применение в составе лекарственных препаратов для лечения и профилактики воспалительных заболеваний полости рта и верхних дыхательных путей в форме аэрозолей, капель, спреев.

Препараты на основе морской воды в форме дозированных по возрасту назальных капель и спреев оказывают противовоспалительное, увлажняющее, очищающее действие и улучшают процессы регенерации слизистой оболочки носа, обеспечивая активное промывание полости носа. Они широко используются для лечения и профилактики острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа, носовых пазух и носоглотки; ринитов различной этиологии. Кроме того, лекарственные средства данной группы применяются в качестве средств ежедневной гигиены носовой полости для сохранения защитных свойств слизистой в условиях повышенной сухости или загрязнения воздуха (кондиционирование, центральное отопление и др.). В настоящее время известно порядка 20 наименований назальных лекарственных средств на основе морской воды (Аква Марис (спрей спрей д/местн. прим.), Квикс (спрей наз.), Салин (спрей наз.) и др.).

Одним из перспективных магнийсодержащих минералов является бишофит.

Он получил своё название в честь немецкого химика и геолога Г. Бишофа, который впервые обнаружил его в цехштейновых соленосных месторождениях Германии. Скопления бишофита невелики и долгое время он считался редким минералом [5].

В этой связи особое внимание привлекают уникальные по мощности и чистоте залежи минерала бишофит, находящиеся на западном и северо-западном обрамлении Прикаспийской впадины [1, 2]. Данный факт позволяет рассматривать его как перспективный и экономичный, доступный и экологически чистый сырьевой источник для создания лекарственных и бальнеологических средств.

Первоначально рассол бишофита использовался в качестве «народного» средства при артритах.

В последующем было показано, что бишофит проявляет противовоспалитель-

ную, гипополипидемическую активность, повышает содержание ионов магния в организме при гипомagneзимиях различной этиологии, стимулирует перистальтику кишечника, оказывает ранозаживляющее действие в экспериментальной и клинической патологии [7, 10]. Изучены механизмы его противовоспалительного действия, выявлены иммуномодулирующие и антибактериальные свойства. Доказана более высокая фармакологическая активность бишофита по отношению к Поморийской рапе и рассолу Мертвого моря [5].

В результате проведенных исследований было выявлено позитивное действие бишофита на ожоговые язвы слизистой полости носа и рта, кроме того он оказывает более выраженное некролитическое и ранозаживляющее действие на инфицированные раны в эксперименте

Бишофит стимулирует процесс рубцевания роговицы, которое проявилось в образовании более тонкого слоя ультраструктурно зрелых эпителиальных клеток, заполняющих дефект роговицы, значительной активации клеток фибробластической природы, расположенных в зоне дефекта стромы [5, 8].

Кроме того, бишофит не имеет аналогов как физиотерапевтическое средство в курортологической практике и требует широкого использования [4].

По своим фармакокинетическим свойствам минерал бишофит усваивается в организме на 30% и выводится через ЖКТ и почки [5]. Многочисленными исследованиями было доказано отсутствие у бишофита канцерогенных, алергизирующих свойств, показана низкая токсичность [4].

В настоящее время при содействии Волгоградского государственного медицинского университета, разработаны технологии получения нативного бальнеологического бишофита из технического рассола бишофита путем удаления техногенных и токсических примесей [5]. Выявленные фармакологические эффекты, а также способность используемых солей магния (сульфата и других органических солей) вызывать гипохлоремический алкалоз и снижение содержания калия в тканях послужили серьезными основаниями для разработки и внедрения в клиническую практику хлорид магниевого соли, которая является основным компонентом минерала бишофит.

Учеными Волгоградского государственного медицинского университета разработаны и внедряются в клиническую практику различные лекарственные препараты и бальнеологические средства, созданные на основе природного минерала бишо-

фит – «Бишоф В₀», «Поликатан», «Раствор бишофита», паста «Бишаль», мазь «Бишолин», «Полиминерол-В», бишофитный пластырь, а также получен диплом на открытие «Свойства бишофита подавлять рост и размножение патогенных и условно патогенных микроорганизмов», заключающееся в том, что при прямом воздействии бишофита на микроорганизмы и через активацию иммунного ответа макроорганизма (увеличение фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов) происходит повреждение клеточных мембран микроорганизмов, приводящее к их гибели [5].

Многоплановое биологическое действие бишофита делает его применение одним из перспективных в медицине. Вследствие широкого спектра биологической активности бишофита остается актуальным поиск новых лекарственных форм на его основе, создание гигиенических и косметических средств на основе бишофитного сырья. Достигнуты определенные успехи в области разработки лекарственных средств, применяемых в стоматологии, отоларингологии, дерматологии, гастроэнтерологии и препаратов для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, в то же время проблема создания и применения эффективных офтальмологических и гинекологических средств на основе не рещена. Очевидно, согласно данным фармакологических исследований, перспективными противовоспалительными средствами с выраженной противовирусной, иммуномодулирующей и ранозаживляющей активностью для оптимизации репаративных процессов и терапии гнойных процессов могут являться лекарственные формы на основе природного магнийсодержащего минерального комплекса бишофит.

Таким образом, актуальной задачей современной фармации остается создание и изучение высокоэффективных лекарственных препаратов бишофита в новых, технологически совершенных лекарственных формах, а также разработка объективных методик оценки качества и эффективности предлагаемых форм *in vitro* и *in vivo*.

Список литературы

1. Баталин Ю.В. Перспективы освоения калийных месторождений Волгоградской области и основные проблемы разработки бром-магниевого сырья – бишофита / Ю.В. Баталин, С.А. Свидзинский // Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области – путь устойчивого развития региона: маг. научно-практ. конф. 15-16 декабря 2000 г. – Волгоград, 2001. – С. 63–64.
2. Бондаренко Я.Н. Материально-сырьевая база Волгоградской области как основа устойчивого развития региона // Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области – путь устойчивого развития региона:

мат. научно-практ. конф. 15-16 декабря 2000 г. – Волгоград, 2001. – С. 11–21.

3. Бишофиты Нижнего Поволжья / В.С. Деревягин, В.Н. Седлечкий, В.А. Ермаков и др. – Ростов н/Д.: Изд-во Ростовского университета, 1989. – 96 с.

4. Зборовский А.Б. Итоги и перспективы использования природных факторов Волгоградской области в медицине // Освоение и использование природных ресурсов Волгоградской области – путь устойчивого развития региона: мат. научно-практ. конф. 15-16 декабря 2000 г.– Волгоград, 2001. – С. 94–99.

5. Местная терапия бишофитом: монография / под ред. А.А. Спасова. – Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицын», 2003. – 160 с.

Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. – 15-й выпуск / Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-2007, 2006. – 1488 с.

6. Смирнова Л.А. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства минерала бишофит: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25. – Волгоград, 1995. – 20 с.

7. Фокин В.П. Влияние бишофита на процесс рубцевания роговицы / В.П. Фокин, Н.Т. Райхлин, И.А. Посыльных //

Бишофит в лечении заболеваний суставов: Тезисы I Всероссийской конференции. – Волгоград, 1993. – С. 34–35.

8. Чекман И.С. Магний в медицине / И.С. Чекман, Н.А. Горчаков, С.Л. Николай. – Кишинев: Штиница, 1992. – 102 с.

9. Щава С. В. Клинико-экспериментальное обоснование использования минерала бишофит в комплексном лечении некоторых воспалительных заболеваний кожи: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25. – Волгоград, 2001. – 22 с.

Рецензенты:

Озеров А.А., д.х.н., зав. лабораторией медицинской химии, заведующий лабораторией медицинской химии Волгоградского медицинского научного центра, г. Волгоград;

Петров Н.Ю., д.с.-х.н., профессор, академик РАЕ, проректор по научной работе ФГОУ ВПО «Волгоградская сельскохозяйственная академия Министерства сельского хозяйства», г. Волгоград.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

Вовк А.В., Шаназаров Н.А.

ГОУ ВПО ТюмГМА, Тюмень, e-mail: nasrulla@inbox.ru

В настоящее время подход к лечению рака яичников (РЯ) является мультимодальным. Основная роль в терапии принадлежит двум методам: хирургическому и лекарственному. На сегодняшний день вопросы, касающиеся тактики, этапности и длительности лечения, а также оптимальных схем химиотерапии, остаются нерешенными. Хирургическое лечение имеет первостепенное значение не только как самостоятельный метод, но и как важнейший этап в комплексе лечебных мероприятий. Совещание экспертов в 1993 г. признало оптимальным хирургическое лечение при достижении величины резидуальной опухоли 1–2 см в диаметре. Выраженная вариабельность результатов лечения у больных одной стадии после оптимальной циторедукции зависит от ряда других факторов: возраста, общего состояния, резистентности к химиотерапии – и требует индивидуального подхода к выбору объема операции с учетом всех этих факторов. Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения рака яичников. При поздних стадиях рака яичников химиотерапия может применяться самостоятельно. У целого ряда больных она становится главным методом лечения, способным задержать развитие опухоли. В современных клинических условиях апробируется множество новых препаратов, изучается эффективность их комбинации с другими методами лечебного воздействия на опухоль при раке яичников. Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что развитие сочетания хирургического и химиотерапевтического лечения рака яичников в конце прошлого – начале нынешнего века имеет явную тенденцию к интенсификации воздействий.

Ключевые слова: рак яичников, хирургическое лечение, химиотерапия

SURGICAL AND CHEMOTHERAPY TREATMENT OF THE OVARIAN CANCER

Vovk A.V., Shanazarov N.A.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: nasrulla@inbox.ru

At present approach to treatment of the ovarian cancer is an multimodality. Herewith main role in treatment ovarian cancer belongs to two methods: surgical and chemotherapy. For present-day day questions, concerning tactics, stages and duration of the treatment, as well as optimum schemes to chemotherapies remain not solved. Surgical treatment is of paramount importance not only as a self-contained method, but also as an essential step in the complex treatment. Meeting of experts in 1993. recognized the best surgical treatment when it reaches the residual tumors 1-2 cm in diameter. Expressed variability results of treatment in patients with one stage after optimal citoreduction depends on a number of other factors: age, overall health, resistance to chemotherapy – and requires an individual approach to the choice of operation for all of these factors. Chemotherapy is the second major component treatment of ovarian cancer. In advanced stages of cancer chemotherapy can be used independently. In many cases it becomes the main method of treatment that could delay tumor development. In modern clinical designs – many new drugs, examines the effectiveness of their combination with other methods of curative effect on ovarian tumor in cancer. In summary, it can be concluded that the development of combination surgical and chemotherapeutic treatment of ovarian cancer at the end of the 19th-the beginning of this century is a clear trend towards intensification.

Keywords: ovarian cancer, surgical treatment, chemotherapy

В настоящее время лечение рака яичников (РЯ) включает в себя операцию, химиотерапию, лучевую, гормоно- и иммунотерапию. Таким образом, подход к лечению является мультимодальным [16, 18]. Тем не менее основная роль в терапии РЯ принадлежит трем методам: хирургическому, лекарственному и лучевому [10, 11, 12, 18], в связи с чем, что до сих пор не получено убедительных данных об эффективности гормональной и иммунотерапии. При этом на сегодняшний день вопросы, касающиеся тактики, этапности и длительности лечения, а также схем химиотерапии остаются нерешенными [10, 20]. Изучая значение последовательности лечебных воздействий при III-IV стадиях рака яичников, многие

исследователи пришли к выводу, что вариант «операция+химиотерапия» значительно улучшает выживаемость пациенток с высокодифференцированными и умереннодифференцированными опухолями по сравнению с теми, которым на первом этапе было проведено только лекарственное лечение. У больных с низкодифференцированными опухолями медиана выживаемости практически не зависит от применяемого метода лечения на I этапе [43, 58, 95].

Хирургическое лечение в настоящее время имеет первостепенное значение не только как самостоятельный метод, но и как важнейший этап в комплексе лечебных мероприятий [10, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 31]. Первичная или промежуточная циторедук-

тивная операция должна выполняться в максимальном объеме, при этом размеры остаточной опухоли по возможности должны достигать менее 1 см [18, 63]. Лапаротомия позволяет произвести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, получить материал для верификации гистологического диагноза, уточняет распространенность процесса и, самое главное, позволяет удалить целиком или значительную часть опухолевых тканей [10, 11, 12].

При злокачественных опухолях яичников операцией выбора считается экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника. Удаление последнего обусловлено его частым метастатическим поражением (60–80%), причем в 16% случаев метастазы выявляются только при гистологическом исследовании. При этом у значительной части больных наряду с тотальной гистерэктомией и оментэктомией производится резекция пораженных отделов тонкой или толстой кишки, аппендэктомия, спленэктомия, подвздошная или параортальная лимфаденэктомия, резекция мочевого пузыря и мочеточников [10, 11, 12, 27, 31, 40, 60, 93].

Клинические исследования доказали, что частоту негативных находок при ревизионной лапаротомии после химиотерапии предопределяет наибольший диаметр оставшейся после операции опухоли [11, 12, 49]. Ретроспективный анализ влияния величины резидуальной опухоли на выживаемость отдельно для больных III и IV стадии рака яичника, проведенный на основании большого числа исследований, показал, что выживаемость больных при этих стадиях зависит от величины резидуальной опухоли [16, 37, 39, 65, 101]. Если размер остаточной опухоли не превышает 0,5 см, то средняя продолжительность жизни достигает 40 месяцев, при размерах до 1,5 см – 18 месяцев, а в группе больных с опухолью более 1,5 см при наличии метастазов – всего 6 месяцев [11, 12, 14, 66, 79].

Совещание экспертов в 1993 г. признало оптимальным хирургическое лечение при достижении величины резидуальной опухоли 1–2 см в диаметре [36]. Выраженная вариабельность результатов лечения у больных одной стадии после оптимальной циторедукции зависит от ряда других факторов: возраста, общего состояния, резистентности к химиотерапии – и требует индивидуального подхода к выбору объема операции с учетом всех этих факторов [16, 37].

Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения рака яичников [2, 3, 16, 18, 20, 27, 32]. При поздних ста-

диях рака яичников химиотерапия может применяться самостоятельно. У целого ряда больных она становится главным методом лечения, способным задержать развитие опухоли [2, 76]. По данным литературы, около 30% больных получают терапию только цитостатиками [9, 21, 22, 41, 45, 50, 55, 82, 84]. Системная лекарственная терапия уже является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток с раком яичников [18, 20, 23, 24].

В современных клинических условиях апробируется множество новых препаратов, изучается эффективность их комбинации с другими методами лечебного воздействия на опухоль при раке яичников. Для повышения эффективности проводимого лечения необходимо учитывать различия в кинетических форм в одной опухоли, в связи с чем основным принципом химиотерапии сегодня является комбинированное применение препаратов различного механизма действия [1, 6, 10, 24, 72, 80, 85]. Не вызывает сомнений, что только рациональное сочетание химиопрепаратов нескольких фармакологических групп может обеспечить повышение таких показателей, как выживаемость больных РЯ, продолжительность безрецидивного периода и периода стабилизации процесса [68, 78, 83, 86, 102].

Однако нельзя не отметить существование и другой точки зрения на данную проблему. Если опухоль более чувствительна к какому-то одному компоненту комбинации, например, платиновому производному, то остальные препараты делают лечение более токсичным из-за суммирования побочных эффектов, что приводит к снижению дозы активного компонента. На это указывают результаты нескольких сравнительных исследований, в которых монорежимы производных платины не уступали комбинациям цитостатиков, обладая в большинстве случаев лучшей переносимостью, хотя и не обеспечивали более высокие результаты лечения [23, 24, 42, 47, 59, 61, 81, 99]. Однако окончательный вывод в пользу монорежимов в этих исследованиях не позволяют сделать различия в дозовой интенсивности введения отдельных препаратов.

Особое место сегодня в лечении рака яичников принадлежит препаратам платины и таксанам [44, 75, 77, 86, 91, 98, 100, 101], стандартными схемами химиотерапии при раке яичников по-прежнему являются комбинации цитостатиков [6, 18, 20, 23, 24].

До середины 90-х годов в США, ряде стран Европы и в России перспективным при раке яичников считалась схема CAP.

Первое время результаты действительно были обнадеживающими: у 20–24% больных распространенным раком яичников удалось добиться полной регрессии опухоли, а длительность безрецидивного периода увеличилась в среднем с 12,5 до 18,2 мес. [5, 13, 25, 34, 35, 51, 52, 53, 70, 82, 88, 89, 97, 98]. Однако по мере накопления данных и более широкого применения этого сочетания в качестве препаратов первой линии стало выявляться все больше пациенток с устойчивыми формами опухоли, а также возросло число больных с рецидивами опухоли, резистентными к полихимиотерапии [56, 73, 78, 87, 90, 92, 94].

С внедрением в клиническую практику таксанов, в частности, таксола и таксотера, которые оказались весьма активными при раке яичников, было проведено большое количество рандомизированных исследований по изучению эффективности таксола и препаратов платины (цисплатин, карбоплатин). Было доказано преимущество схемы «таксол + цисплатин» перед «цисплатин + циклофосфан» по показателям общей эффективности (73 и 60% соответственно), полным ремиссиям (51 и 31%), медиане безрецидивной выживаемости (18 и 13 мес.), медиане выживаемости (38 и 24 мес. соответственно) [1, 7, 8, 74, 96]. Вместе с тем в последнее время все чаще встречаются сведения о значительном числе пациенток с признаками прогрессирования рака яичников, терапия препаратами платины и таксола у которых оказалась неэффективна [4, 26, 30, 46, 56, 62, 64, 69, 86].

Реальные пути преодоления этой «устойчивости» и тактика последующей терапии являются предметами дискуссии. В литературе имеются сообщения как о применении препаратов-модуляторов лекарственной устойчивости, разработанных на основе генной инженерии [33, 38, 57, 64, 78], так и о монотерапии высокими дозами таксола с иными режимами введения [29, 54, 71]. Большие надежды возлагаются на ряд лекарств, активных в отношении цисплатин-резистентных и паклитаксел-резистентных опухолей, таких как доцетаксел, топотекан, гемзар, навельбин, иринотекан (кампто) [5, 19, 28, 44, 48, 67, 77, 98].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что развитие сочетания хирургического и химиотерапевтического лечения рака яичников в конце прошлого – начале нынешнего века имеет явную тенденцию к интенсификации воздействий [16]. Тем не менее нельзя не учитывать то важное обстоятельство, что в настоящее время не все больные имеют возможность приобретения дорогостоящих цитостатических лекар-

ственных препаратов. В связи с этим остро стоит проблема новых подходов в терапии больных распространенным РЯ.

Список литературы

1. Борисов В.И. Современные достижения и некоторые спорные вопросы химиотерапии рака яичников // Рус. мед. журн. – 2001. – Т.9, №22. – С. 1022–1023.
2. Бохман Я.В. Руководство онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 463 с.
3. Верморкен Я. Эпителиальный рак яичников: состояние проблемы // Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей: материалы второй ежегодной конференции. – М., 1998. – С. 85–88.
4. Горбачева Л.Б. О некоторых современных факторах лекарственной устойчивости к химиотерапии у больных раком яичников / Л.Б. Горбачева, А.Г. Блюменберг // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников: Сб. ст. / под ред. В.А. Горбуновой. – М., 2001. – С. 138–144.
5. Горбунова В.А. Клиническое применение отечественного препарата цисплатина // Препараты для лечения злокачественных опухолей и лейкозов: Сб. науч. тр. – М., 1991. – С. 94–99.
6. Горбунова В.А. Лекарственное лечение рака яичников: стандарты и перспективы // Соврем. онкология. – 2000. – Т.2, №4. – С. 108–112.
7. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к рациональному лечению рака яичников: Сб. ст. / под ред. В.А. Горбуновой. – М., 2001. – С. 92–115.
8. Горбунова В.А. Химиотерапия рака яичников // Рус. мед. журн. – 2001. – Т.9, №22. – С. 974–977.
9. Горбунова В.В. Индивидуализация специализированного лучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки: дис. ... канд. мед. наук – М., 1996. – 123 с.
10. Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников // Соврем. онкология. – 2000. – Т.2, №2. – С. 51–55.
11. Жордания К.И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников // Практ. онкология. – 2000. №4. – С. 19–24.
12. Жордания К.И. Циторедуктивные операции при раке яичников // IV Ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 2000. – С. 92–94.
13. Кононов В.Е. Комплексное лечение больных раком яичников // Актуальные вопросы медицинской радиологии: Сб. материалов межрегион. конф. – Челябинск, 1997. – С. 42–43.
14. Кузнецов В.В. Возможности хирургического метода в комбинированном лечении рака яичников // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. – М., 2001. – С. 66–76.
15. Кулинич С.И. Опухоли яичников: эпидемиология, диагностика, лечение // Гинекология. – 1999. – Т.1, №3. – С. 1–7.
16. Лившиц М.А. Эволюция химио-хирургического лечения распространенного рака яичников // Юбилейный сборник научных работ онкологического диспансера. – СПб., 1996. – С. 201–209.
17. Мельников О.Р. Комбинированные и расширенные оперативные вмешательства при распространенных опухолях яичников // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Великий Новгород, 2001. – С. 110–112.
18. Новикова Е.Г., Корнеева И.А., Ронина Е.А. Рецидивы рака яичников: стратегия удлинения интервала, свободного от платиновых производных, с помощью нового режима введения топотекана // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 4. – С. 61–65.

19. Орел Н.Ф. Новые препараты и режимы в лечении рака яичников // IV ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 2000. – С. 98–100.
20. Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников / И.А. Покатаев, М.Б. Стенина, Л.В. Чития и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, № 2 – С. 34–39.
21. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник / под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 1996. – 223 с.
22. Справочник по онкологии / под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. – М., 1996. – 624 с.
23. Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы // Практик. онкология. – 2000. – №4. – С. 25–30.
24. Стенина М.Б. Химиотерапия диссеминированного рака яичников // IV Ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 2000. – С. 95–97.
25. Сущикина М.А. Современные средства планирования лучевой терапии // IV Всероссийский съезд онкологов: Сб. тез. докл. – Ростов н/Д., 1995. – С. 225–227.
26. Сыченкова Н.И. Индивидуализированная химиотерапия рака яичников с использованием клеточных культур / Н.И. Сыченкова, А.И. Колесникова // Сборник трудов научно-практической конференции, посвященной 60-летию онкологической службы Челябинской области. – Челябинск, 1998. – С. 126–127.
27. Тюляндин С.А. Рак яичников. – М., 1996. – 64 с.
28. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. Рак яичников. – 2000. – №4. – С. 32–37.
29. Фенелли Д. Влияние таксола у резистентных к таксолу больных с раком яичников // Сборник тезисов докладов 31-й ежегодной встречи Американского общества клинических онкологов. – Лос-Анджелес, 1995. – С. 8.
30. Харченко В.П. Титова В.А. Интеграция диагностического процесса в онкогинекологию // Вопр. онкологии. – 1994. – №2. – С. 53–58.
31. Черенков В.Г. Хирургические аспекты лечения злокачественных опухолей яичников // Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Великий Новгород, 2001. – С. 117–121.
32. Aapron M. Superior activity of Taxotere over Taxol in vitro // Proc. AACR. – 1992. – Vol. 33. – P. 3086.
33. Aberie H. The Human plakoglobin gene localizes on chromosome 17 q 21 and is subjected to loss of heterozygosity in breast and ovarian cancers // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1995. – P. 6384–6388.
34. Alberts D.S. Improved efficacy of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: preliminary report by the Southwest Oncology Group of phase III randomized trial in stage III and IV suboptimal ovarian cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 8. – P. 151.
35. Alberts D.S. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of phase III randomized trial in stage III and IV ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 10, №5. – P. 706–717.
36. Allen D.G. Advanced epithelial ovarian cancer: 1993 consensus statements / D.G. Allen, J. Baak, D. Belpomme et al. // Ann. Oncol. – 1993. – № 4, Suppl. 4. – P. 83–84.
37. Allen D.G. A metaanalysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary // Eur. J. Gynaec. Oncol. – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 349–356.
38. Auclerc G. The importance of GnRH agonists in the treatment of genital cancer // Reprod. Hum. Horm. – 1995. – №8. – P. 155–121.
39. Berek J.S. Interval debulking of epithelial ovarian cancer: an interim measure // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 675–677.
40. Berek J.S. Ovarian and fallopian tubes // Cancer Treatment – Philadelphia: WB Saunders, 1990. – P. 295–325.
41. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study // Gynecol. Oncol. – 1990. – Vol. 38, №2. – P. 203–209.
42. Bolis G. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol.15, №5. – P. 1938–1944.
43. Bookman M. Biologic and immunologic therapy of ovarian cancer // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 1992. – №6. – P. 941–965.
44. Bosze P. Advances in gynecologic oncology & the role of the European Societies of Gynaecological Oncology // Eur. J. Gynaec. Oncol. – 1997. – Vol.18, №6. – P. 442–448.
45. Cannistra S.A. Cancer of the ovary // N. Eng. J. Med. – 1993. – Vol.329, №21. – P. 1550–1559.
46. Coeffic D. Phase I / II study of paclitaxel, cisplatin and cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma // Semin. Oncol. – 1996. – №23. – P. 5–8.
47. Colombo N. Randomized trial of paclitaxel and carboplatin vs a control arm of carboplatin or CAP: the third international collaborative ovarian neoplasm study (ICON 3) // Proc. Am.Soc. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.19. – P. 1500.
48. Cuiline S. Salvage chemotherapy in nondysgerminomatous tumors of the ovary //Eur. J. Cancer. Pt. A gen Top. – 1995. – №82. – P. 795–810.
49. Dauplat J. Second look laparotomy in managing epithelial ovarian carcinoma //Cancer. – 1986. – Vol. 57, № 8. – P. 1627–1631.
50. De Palo Estadigye y tratamiento del carcinoma de ovarica // Oncologia. – 1990. Vol.13, №5. – P. 11–45.
51. Delva R. Presentation of dose-intensity from association of carboplatin- cyclophosphamide-etoposide for women after 70 presenting an ovarian cancer // Bull. Cancer. – 1996. – Vol. 83. – P. 63–69.
52. Ehrlich C., Einhorn L., Stehman F. et al. University experience of Cisplatinum use in ovarian cancer treatment // Clin. Obstet. & Gynec. – 1993. – Vol.10.
53. Eisenhauer E.A. Carboplatin therapy for recurrent ovarian carcinoma: National Cancer Institute of Canada experience and a review of the literature // Carboplatin (JM-8): Current Perspectives and Future Directions. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990. – P. 133–140.
54. Eisenhauer E.A. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12, №12. – P. 2654–2666.
55. Eschwege F. La therapie conformationnelle: les arguments contre //Cancer. Radiother. – 1998. – № 2. – P. 81.
56. Fajac A. Cisplatin-induced apoptosis and p53 gene status in a cisplatin-resistant human ovarian carcinoma cell line // Int. J. Cancer. – 1996. – Vol. 68. – P. 67–74.
57. Fuks Z. The rationale for curative radiotherapy for ovarian carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1975. – №1. – P. 21–32.
58. Goldie J.H. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate // Cancer Treat Rep. – 1979. – Vol. 63, №11-12. – P. 1727–1733.
59. Gorbounova V. Docetaxel and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer // Proc. Am. Soc. Clin.Oncol. – 2000. Abstr.1536.
60. Greenlee R.T. Cancer statistics, 2000 //CA Cancer J. Clin. – 2000. – Vol. 51. – P. 7–33.
61. Gruppo Interegional Cooperativo Oncologico Ginecologia. Randomized comparison of cisplatin with cyclophamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer // Lancet. – 1987. – Vol. 2. – P. 353–359.
62. Hoskins W.J. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12, №1. – P. 60–63.

63. Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. – 4th ed. – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 919–922.
64. Hunakova L. Resistance of human multidrug-resistant neoplastic cell lines to paclitaxel-induced-radiosensitization is reduced by the non-immunosuppressive cyclosporine analog SDZ PSC 833 // *J. Trace Elem. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 11, № 1. – P. 84–92.
65. Hunter R.W. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 166, №2. – P. 504–511.
66. Le T. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? // *Gynecol. Oncol.* – 1997. – Vol. 67. – P. 207–214.
67. Lemaire V. Cancer de l'ovaire chez les femmes steriles // *Concour Med.* – 1995. – Vol. 117, №28. – P. 2158.
68. Levin L. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85, №21. – P. 1732–1742.
69. Lusinchi A. Abdominoperitoneal resection combined with pre- and postoperative radiation therapy in the treatment of low-lying rectal carcinoma // *Villejuif Cedex.* – 1996. – P. 59–65.
70. Markman M. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9, №3. – P. 389–393.
71. Markman M. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10, № 9. – P. 1485–1491.
72. McGuire W. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1–6.
73. McGuire W.P. A phase III trial comparing cisplatin/cytosine & cisplatin/taxol in advanced ovarian cancer // *Proc. Am.Soc.Clin.Oncol.* – 1993. – Vol. 12. – P. 255.
74. McGuire W.P. A phase III trial of dose intens vs. standard dose cisplatin and cytosine in advanced ovarian cancer // *Hroc. FSCO.* – 1992. – Vol. 11. – P. 226.
75. McGuire W.P. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms // *Ann. Intern. Med.* – 1989. – Vol. 111, №4. – P. 273–279.
76. Meyer R.M. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 9, №2. – P. 339–347.
77. Michel G. Place du traitement conservateur dans les tumeurs ovariennes malignes et a la limite de la malignite // *Reprod. Hum. Horm.* – 1995. – Vol. 8. – P. 461–466.
78. Moretto P. Nuclear microanalysis of platinum and trace elements in cisplatin-resistant human ovarian adenocarcinoma cells // *Nucl. Inst. Meth.* – 1995. Vol. 104. P. 370–376.
79. Morrow C.P. Surgery for ovarian neoplasia // *Cynecologic cancer surgery /Ed. by C.P. Morrow, J.P. Curtin.* – New York: Churchill Livingstone, 1996. – P. 627–716.
80. Markman M. Second-line treatment of ovarian cancer // *The Oncologist.* – 2000. – Vol. 5. – P. 26–35.
81. Neijt J.P. Treatment of advanced epithelial ovarian cancer, in Blackledge GRP, Jordan JA, Shingleton HM (eds): *Textbook of Gynecologic.* London, WB Saunders. – 1991. – P. 176–190.
82. Ojeda B. 10 Year follow up of chemotherapy and surgery on the second laparotomy in advanced ovarian cancer // *Med. Clin. (Barc).* – 1995. – Vol. 104, №5. – P. 165–169.
83. Oxford textbook of oncology /Ed. by M. Peckham, H.M. Pinedo, U. Veronesi // *Gynecological malignancy.* – 1995. – Vol. 2. – P. 1293–1308.
84. Ovarian cancer: Current status and future direction / R.F. Ozols // *Progress in anticancer chemotherapy / Ed. by D. Khayat, G. Hortobag.* – 2000. – P. 135–144.
85. Paikin D. Global Cancer Statistics // *CA Cancer J. Clin.* – 1999. – Vol. 49. – P. 33–64.
86. Parkin D. Cancer Incidence In Five Continents // Vol. VII, Sci. Publ. 143. – Lyon, 1997.
87. Piver M.S. Cisplatin – based chemotherapy for stage III ovarian adenocarcinoma: A preliminary report // *Gynecol. Oncol.* – 1990. – Vol. 39, № 3. – P. 249–252.
88. Reed E. High-dose carboplatin and recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced-stage recurrent ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11, № 11. – P. 2118–2126.
89. Reinfuss M. Napromienianie cherych na raka jajnika technika «Werdrujacych paskow» wsterna ocean tolerancji I shutecznosci // *Nowotwory.* – 1989. – Vol. 39, № 1. – P. 53–59.
90. Rogo K. Disgerminoma of the ovary treatment results in Northern Sweden // *Eur. J. Gynaec. Oncol.* – 1990. – Vol. 11, №1. – P. 43–49.
91. Rosen G.F. Hexamethylmelamine in ovarian cancer after failure of cisplatin-based multiple-agent chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 1987. – Vol. 27, №2. – P. 173–179.
92. Rowinsky E.K. Taxol: the first of the taxens, an important new class of antitumor agents // *Semin. Oncol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 646–662.
93. Rubin S.C. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* – 1991. – Vol. 42, №2. – P. 137–141.
94. Seifer D.B. Outcome of primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian carcinoma // *Cleveland Clin. F. Med.* – 1989. – Vol. 55, №6. – P. 555–560.
95. Seymour M.T. Protracted oral etoposide in epithelial ovarian cancer: a phase II study in patients with relapsed or platinum-resistant disease // *Br. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 69, №1. – P. 191–195.
96. Skipper H.E. Adjuvant chemotherapy // *Cancer.* – 1978. – Vol. 41. – P. 936–940.
97. Stuart G. Updated analysis shows highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC-GCCG, NCOVA, NC 1C CTG and Scottish Intergroup Trial. // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 17. – P. 361a (abstr. 1394).
98. Swenerton K. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 10, №5. – P. 718–726.
99. Terret C. New anticancer drugs // *Rev. Prat. Med. Gen.* – 1996. – № 10. – P. 15–21.
100. The ICON Collaborators. ICON-2: Randomized trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP in women with ovarian cancer // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1571–1576.
101. Trimble E.L. Options for primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer: taxanes // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 55, №3. – Pt. 2. – P. 114–121.
102. Walton L. Intraperitoneal radioactive phosphate in early ovarian carcinoma: Ann analysis of complications // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 20, № 5. – P. 939–944.
103. Young R.C. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322, №15. – P. 1021–1027.

Рецензенты:

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования», г. Челябинск;

Важенин А.В., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ЧГМА, г. Челябинск.

УДК 576.367:611.65

ЗНАЧЕНИЕ АПОПТОЗА В ЯИЧНИКАХ ПРИ РАЗВИТИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Зенкина В.Г.

*ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»,
Владивосток, e-mail: zena-74@mail.ru*

Внутриклеточная передача и реализация сигнала представляют собой сложный процесс, и одни и те же сигналы в разных клетках и различные индукторы в одних и тех же клетках вызывают разные последствия. В обзоре приведены примеры нарушений клеточной гибели, ведущие к развитию многих патологических состояний, включающих ановуляцию, овариальную дисфункцию, бесплодие, синдром поликистозных яичников, а также неопроцессы в яичнике.

Ключевые слова: апоптоз, заболевания яичников

ALUE APOPTOSIS IN OVARIAN TO DEVELOPMENT OF SOME DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM

Zenkina V.G.

Vladivostok state medical university, Vladivostok, e-mail: zena-74@mail.ru

Endocellular transfer and realization of signal present complex process, and the same signals in different cells and various inductors cause different consequences in the same cells. In the outlook examples of infringements of cell death, leading ovarian dysfunction to development of many morbid conditions, including anovulation, are resulted barrenness, polycystic ovary syndrome, and also tumour in gonad.

Keywords: apoptosis, diseases of gonads

Гибель клеток имеет большое значение в процессе эмбрионального развития, так как активно включается в формирование морфофункциональных систем организма. Апоптозу принадлежит ведущая роль в ремоделировании тканей в процессе эмбриогенеза, при котором клеток, как известно, образуется намного больше, чем требуется. Запрограммированное уничтожение клеточных элементов особенно важно на всех этапах иммуногенеза, кроветворения, развития органа зрения, а также гаметогенеза [6, 7, 10, 18]. Установлены ингибиторы и индукторы апоптоза. Однако, кроме них, практически любые воздействия способны вызвать гибель клетки. Внутриклеточная передача и реализация сигнала представляют собой сложный процесс, и одни и те же сигналы в разных клетках и различные индукторы в одних и тех же клетках вызывают разные последствия [10, 18].

Физиологическая гибель клеток происходит в тканях всего организма, в т.ч. и в органах женской репродуктивной системы, проявляясь, в частности, в процессах циклического отторжения эндометрия и атрезии фолликулов. Процесс фолликулогенеза идет непрерывно; он начинается в антенатальном периоде и заканчивается в постменопаузе. Основная масса фолликулов редуцируется путем атрезии, которая может начаться на любой стадии развития фолликула. Только очень небольшая часть фол-

ликулов проходит полный цикл развития от примордиального до преовуляторного и участвует в процессе овуляции. Современные данные о роли апоптоза в функционировании яичников не только в норме, но и при развитии различного рода патологических процессов играют огромную роль в достижении глобальной цели: предотвращения и возможности профилактики целого ряда заболеваний репродуктивной системы [1, 2, 8, 12, 14, 16].

Проблема преждевременного истощения овариального резерва, а также возможность возобновления запаса герминогенных клеток в постнатальном периоде является актуальной в настоящее время в связи с тем, что многие женщины откладывают рождение ребенка на поздний репродуктивный период и сталкиваются с ситуацией невозможности зачатия. Одной из причин в данной ситуации является преждевременная недостаточность яичников. Разработаны два диагностических подхода к оценке овариального резерва: пассивный и функциональный. Пассивный – предполагает использование гормональных методов исследования гонадотропинов и половых гормонов, что косвенно дает возможность оценить функциональную активность репродуктивной системы. Инструментальный метод позволяет визуализировать архитектуру яичника, наличие фолликулярного аппарата, оценить динамику его развития,

что является более точным и значимым. Согласно мнению ряда исследователей, подсчет числа антральных фолликулов является наиболее точным методом оценки овариального резерва. В настоящее время обсуждается роль биопсии яичников как метода определения овариального резерва. По данным Л.Ф. Курило, количество примордиальных фолликулов зависит от возраста женщины, и это не вызывает сомнений [3, 4, 11, 12]. Так, в возрасте 11-30 лет характерно 5 примордиальных фолликулов в поле зрения, а в возрасте 31-50 лет – 2. Возможно при разработке метода забора ткани путем аспирации под контролем УЗИ, гистологический подсчет овариального резерва будет достаточно востребован.

Вигке и соавт., 2005 г. исследовали различия между уровнем апоптоза и содержанием гормонов в фолликулярной жидкости правого и левого яичников, стимулированных в программе ЭКО. Индекс апоптоза гранулезных клеток и уровень различных гормонов в фолликулярной жидкости не различались. Эти результаты показали, что при индукции овуляции гонадотропинами и аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в программе ЭКО нет превосходства в уровне апоптоза одного яичника над другим во время аспирации, в то время как количество овоцитов в яичниках различное, что, возможно, объясняет различную фертильность яичников в программе ЭКО. Кроме того, применение агонистов ГнРГ повышает уровень апоптоза и мешает достижению конечной цели – благополучной беременности. Также авторы предположили, что апоптотический индекс в гранулеза-лютеиновых клетках 6,14% или ниже может быть прогностическим критерием благоприятного наступления беременности [15].

Доказано, что оральные контрацептивы (ОК) индуцируют апоптоз в эпителии яичника, и есть вероятность развития проблем репродуктивной сферы у молодых женщин, использующих ОК с раннего возраста и длительное время [3, 8].

Прогестины также влияют на активность некоторых ферментов клеток-мишеней, задействованных в процессах проведения сигнала гибели клеток, модулируя ответ клетки на апоптотический сигнал. Каспаза-3 – фермент, индуцируемый прогестероном, является компонентом проведения сигнала рецепторной системы Fas/FasL, которой отводится роль в реализации апоптоза, в частности в клетках ткани яичника. Значение этой системы показано в реализации гибели различных опухолевых клеток, в том числе клеток опухолей репродуктивной системы, а также нормальных клеток яич-

ников [10, 13]. В работах некоторых авторов продемонстрировано, что продукция sFas у больных со злокачественными опухолями яичников не зависит от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли, наличия асцита, но зависит от размеров первичной опухоли [2, 5, 11, 16, 21]. Отмечается повышенный уровень ФСГ, ЛГ в сыворотке крови и особенно в содержимом кист при неопластических процессах по сравнению с таковым в функциональных кистах. Кроме того, в аспирате содержимого функциональных кист, напротив, повышено содержание эстрадиола. Таким образом, концентрации гонадотропинов и эстрадиола в содержимом неопластических и функциональных кист прямо противоположны [5, 8].

Согласно мнению французских исследователей, зависимый от андрогенов апоптоз мужских половых клеток регулируется протоонкопротеином Cbl. Данный белок контролирует ряд сигнальных процессов в семенниках млекопитающих. Экспрессия Cbl зависит от уровня андрогенов у крыс при воздействии на них антиандрогенным флутамидом или после удаления гипофиза [9, 13, 14]. Возможно данный механизм имеет место быть и в яичниках млекопитающих, приводящий к идиопатическому женскому бесплодию.

Лю Б.Н. подтверждает представление о том, что «стартовым моментом» для индукции канцерогенеза и апоптоза является дисфункция клеточного дыхания, приводящая к окислительному стрессу сначала в митохондриях, затем в цитоплазме и клетке в целом. Избыточное образование активных форм кислорода, перекисей липидов и белков, рассматриваемых как сигнальные молекулы, создает дисбаланс, величина которого возрастает в стареющих клетках, но еще более – в опухолевых и апоптотических. Далее эти сигнальные молекулы играют ключевую роль на всех этапах работы исполнительных звеньев (теломераз, онкобелков, факторов транскрипции, протеинкиназ, эндонуклеаз, каспаз и др.) [17, 18, 21]. Китайские ученые выяснили одну из причин мужского бесплодия. В 168 случаях мужского бесплодия количественно оценивали в сперматогенных клетках апоптотический индекс методом TUNEL и содержание белка каспазы-3 иммуногистохимическим методом. Обнаружили корреляцию идиопатического мужского бесплодия с апоптозом сперматогенных клеток и интенсивной экспрессией каспазы-3. Исследование спермы и ее фракций выявило в 21 случае мужского бесплодия позитивную корреляцию содержания активных форм кислорода и состоянием апоптоза. Под действием H₂O₂ апоптоз

сперматозоидов усиливается. Аналогичные изменения можно предполагать и в женской гонаде. Опыты *in vitro* на яичниках крыс позволили сделать вывод о том, что перекись водорода зависимо от концентрации и времени вызывала сморщивание незрелых и зрелых ооцитов крысы, образование пузырьков в плазматической мембране и дегенеративные изменения, характерные для апоптоза. Также в 3 раза повышалась экспрессия белка Вах, в 2,5 раза увеличивалась активность каспазы-3 и повышалась фрагментация ДНК. Таким образом, перекись водорода стимулирует апоптоз в половых клетках обоих полов [2, 10, 13].

Еще одно заболевание женской репродуктивной сферы, в котором имеет место нарушение клеточной гибели – синдром поликистозных яичников. Поскольку для ПКЯ характерно наличие маленьких антральных фолликулов, прекративших свое дальнейшее развитие, было высказано предположение, что причиной атрезии фолликулов является избыточная продукция некоторых факторов роста (ЭФР, ТФР), которые ингибируют апоптоз [19, 20]. Другие авторы [17] полагают, что процесс апоптоза запускается при недостатке факторов, необходимых для роста и созревания фолликулов, что и приводит к характерному для ПКЯ процессу атрезии фолликулов. Кроме того, белок, ингибирующий апоптоз нейронов (NAIP), может предотвращать апоптоз антральных фолликулов [12]. Однако в дальнейших исследованиях было показано, что фолликулы ПКЯ не апоптотичны, жизнеспособны, а прекращение их роста до преовуляторной стадии происходит в результате нарушения ауто- паракринной регуляции фолликулогенеза и стероидогенеза. Данные некоторых исследователей указывают на то, что изолированная недостаточность гормона роста влияет на размеры матки и способствует развитию синдрома поликистозных яичников [1, 2, 6]. Но такие факторы, как антиандрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона играют существенную роль в реализации репродуктивной функции при синдроме поликистозных яичников. Изучение оси гипоталамус-гипофиз-гонады у мышей с отсутствием рецепторов к эстрогенам обнаруживает гипергонадизм и эндокринные свойства противоположного пола у самок с отсутствием рецепторов α -эстрогенов, но не рецепторов β -эстрогенов. Суммируя данные последних исследований, можно заключить, что СПКЯ характеризуется достоверным повышением содержания в сыворотке крови ингибитора апоптоза (sFas). Показатели sFas максимальны у больных СПКЯ с избыточной массой тела, что сви-

детельствует об активации пролиферативных процессов, которые более выражены при мужском типе ожирения. Повышенная экспрессия ингибитора апоптоза может способствовать персистенции атретичных фолликулов и гиперплазии тека-клеток и стромы ПКЯ. Показана роль андрогенов в развитии синдрома поликистозных яичников [6, 8, 11, 22].

Введение гидротестостерона экспериментальным животным подавляет стероидогенез в яичниках, стимулированный гонадотропными гормонами, а введение тестостерона крысам в раннем неонатальном периоде сокращает фолликулогенез, вызывая массовую атрезию в половозрелом возрасте [7, 14].

Особую роль в регуляции ооцитом соматических клеток окружения (гранулы и теки) играет так называемый фактор BMP15, который относится к суперсемейству ТФР-*b*. Экспрессия гена этого фактора необходима для формирования фолликула, а также для начала роста первичных фолликулов. У человека были описаны случаи овариальной дисгенезии у пациенток с мутацией в данном гене [6].

Существует мнение о наличии в клетках гранулы яичников грызунов и приматов ферментов синтеза ацетилхолина, в частности, холинацетилтрансферазы, следовательно в яичниках есть передача межклеточных сигналов, не связанная с нейронами. По мнению некоторых авторов, такие вещества, как тенасцин и фибронектин играют ключевую роль в регуляции дистрофических изменений в яичниках мыши [18].

Одним из интригующих вопросов биологии является возможность регулирования апоптоза для пролонгирования нормальной функции яичников. Изучалась функция проапоптотического протеина, Вах, но остается нерешенной главная проблема старения гонад – отсутствие овуляции и полноценные гаметы на фоне значительного «удлинения жизни» яичников, более того, есть риск развития стероидо-зависимых злокачественных опухолей у женщин при пролонгировании фертильного периода [13, 23]. Возникающая онкопатология на фоне ингибирования апоптоза и последующая терапия противоопухолевыми средствами приводит к деструкции ооцитов. Но есть методы, основанные на экспрессии ооцит-специфического гена (*zona pellucida-3* (ZP3)), который предупреждает атрезию фолликулов и усиливает резистентность к химиотерапевтическому апоптозу [11]. Более того, защищенные ооциты остаются полностью способными к созреванию, оплодотворению и эмбриональному развитию. Кроме того,

подавление апоптоза активирует пролиферативные процессы в организме, что является фактором риска развития гиперпластических процессов эндометрия. В настоящее время единственная возможность нивелировать влияние повышенной экспрессии ингибитора апоптоза на гиперпластические процессы в яичниках – это резекция или каутеризация гонад. Важно отметить, что дальнейшие исследования должны вестись в направлении поиска новых веществ, влияющих на экспрессию ингибитора апоптоза.

Есть мнение, что дисбаланс программированной клеточной гибели играет роль в формировании длительной вирусной персистенции, а это, в свою очередь, приводит к хронизации вирусных заболеваний, поражающих гонады, и к нарушению основной их функции. Обсуждаются молекулярные механизмы модулирования реализации апоптоза иммунокомпетентных клеток персистирующими вирусами [8].

Таким образом, апоптоз представляет собой процесс, неотъемлемый от функционирования яичника. Он отвечает за развитие доминантного фолликула и желтого тела, фолликулярную атрезию и овуляцию. Нарушения в процессе апоптоза ведут к развитию многих патологических состояний, включающих ановуляцию, овариальную дисфункцию, бесплодие, СПКЯ, а также неопроцессы в яичнике. Задачей будущих исследований является изучение возможности медикаментозного влияния на апоптоз с целью коррекции патологических изменений в яичнике, а также возможности повышения положительных исходов программ ЭКО.

Список литературы

1. Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. – Киев: Здоровье, 1998. – 165 с.
2. Антонеева И.И., Петров С.Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника // Онкология. – 2008. – Т.10, №2. – С. 234–237.
3. Боярский К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза // Пробл. репродукции. – 2006. – №4. – С. 26–37.
- Волкова О.В., Боровая Т.Г., Шаповалов Ф.А. Морфофункциональные изменения сети и покровного эпителия яичника в период старения // Морфология. – 2000. – Т. 117, №3. – С. 32.
4. Дубровина, С.О. Некоторые аспекты этиологии кист яичников/ С.О. Дубровина// Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – №6. – С. 9–11.
5. Дубровина С.О. Апоптоз в яичниках // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 33–37.
6. Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приема экстракта из кукумарии / В.Г. Зенкина, В.С. Каредина, О.А. Солодкова, Т.Н. Слудская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – №4. – С. 4–8.
7. Ковальский Г.Б. Морфофункциональные особенности яичников в раннем репродуктивном периоде, при эндокринном бесплодии и климаксе: автореф. дис... д-ра мед. наук. – М.: АМН СССР НИИ морфологии человека, 1987. – 36 с.
8. Литвинова Л.Б. Функциональная активность яичников крыс, «андрогенизированных» в период полового созревания // Физиол. журн. (Украина). – 2001. – Т.47, №2. – С. 93–99.
9. Матвеева Н.Ю. Апоптоз и оксид азота в развитии нейронов сетчатки. – Владивосток: Медицина ДВ, 2006. – 216 с.
10. Состояние апоптоза и пролиферативной активности при опухолях яичников / И.Б. Манухин, М.М. Высоцкий, С.В. Горюн и др. // Пробл. репродукции. – 2006. – С. 71–72.
11. Рыжавский, Б.Я., Смиренина И.В., Шапиро Е.П. Сравнительная морфофункциональная характеристика яичников женщин репродуктивного возраста в норме и при хроническом ановуляторном бесплодии // Морфология. – 2003. – №6. – С. 73–77.
12. Briton-Jones, C. Changes in ratio of Bax and Bcl-2 mRNA expression and their cellular localization through-out the ovulatory cycle in the human oviduct // Assist. Reprod. Genet. – 2006. – Vol. 23, №3. – P. 149–156.
13. Bukovsky, Antonin. Postnatal androgenization induces premature aging of rat ovaries// Steroids. – 2000. – №4. – С. 290–205.
- Burke, Christopher R. Histological and steroidogenic changes in dominant ovarian follicles during oestradiol-induced atresia in heifers // Reproduction. – 2005. – №5. – С. 611–620.
14. Campagnoli C., Abba C., Ambroggio S. et al. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 97. – P. 441–450.
15. Erdem, Ahmet. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health // J. Reprod. Med. – 2002. – №10. – С. 835–839.
16. Fadeel B., Orrenius S. Apoptosis a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease // J. Int. Med. – 2005. – Vol. 258, №6. – P. 479–517.
17. Gaytan, F. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary // J. Clin. Endocrinol. and Metab. – 2003. – №2. – С. 879–887.
18. Kumar, Ashim. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS) // Clin. Endocrinol. – 2005. – №6. – С. 644–649.
19. Nair, Sreekala. Radiosensitizing effects of plumbagin in cervical cancer cells is through modulation of apoptotic pathway // Mol. Carcinogenes. – 2008. – №1. – С. 22–33.
20. Slot, K.A. Estrous cycle dependent changes in expression and distribution of Fas, Fas ligand, Bcl-2, Bax and pro- and active caspase-3 in rat ovary // J. Endocrinol. – 2006. Vol. 188, №2. – P. 179–192.
21. Terry, K.L., De Vivo, L. Titus-Ernstoff. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk // Am. J. Epidemiol. – 2005. – Vol. 161, №5. – P. 442–451.

Рецензенты:

Дудина Ю.В., д.м.н., зам. директора по научной работе Приморского общественного учреждения «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины», г. Владивосток;

Матвеева Н.Ю., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра гистологии, г. Владивосток.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по медицинским, биологическим, техническим, педагогическим, химическим, экономическим и сельскохозяйственным наукам.

По медицинским наукам принимаются статьи по следующим специальностям:

- 14.00.01 Акушерство и гинекология
- 14.00.02 Анатомия человека
- 14.00.03 Эндокринология
- 14.00.04 Болезни уха, горла и носа
- 14.00.05 Внутренние болезни
- 14.00.06 Кардиология
- 14.00.07 Гигиена
- 14.00.08 Глазные болезни
- 14.00.09 Педиатрия
- 14.00.10 Инфекционные болезни
- 14.00.11 Кожные и венерические болезни
- 14.00.13 Нервные болезни
- 14.00.14 Онкология
- 14.00.15 Патологическая анатомия
- 14.00.16 Патологическая физиология
- 14.00.18 Психиатрия
- 14.00.19 Лучевая диагностика, лучевая терапия
- 14.00.20 Токсикология
- 14.00.21 Стоматология
- 14.00.22 Травматология и ортопедия
- 14.00.24 Судебная медицина
- 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.00.26 Фтизиатрия
- 14.00.27 Хирургия
- 14.00.28 Нейрохирургия
- 14.00.29 Гематология и переливание крови
- 14.00.30 Эпидемиология
- 14.00.31 Химиотерапия и антибиотики
- 14.00.32 Авиационная, космическая и морская медицина
- 14.00.33 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.00.35 Детская хирургия
- 14.00.36 Аллергология и иммунология
- 14.00.37 Анестезиология и реаниматология
- 14.00.39 Ревматология
- 14.00.40 Урология
- 14.00.41 Трансплантология и искусственные органы
- 14.00.43 Пульмонология
- 14.00.44 Сердечно-сосудистая хирургия
- 14.00.45 Наркология
- 14.00.46 Клиническая лабораторная диагностика
- 14.00.47 Гастроэнтерология

- 14.00.48 Нефрология
- 14.00.50 Медицина труда
- 14.00.51 Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия
- 14.00.52 Социология медицины
- 14.00.53 Геронтология и гериатрия

По техническим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

- 05.02.00 Машиностроение и машиноведение
- 05.03.00 Обработка конструкционных материалов в машиностроении
- 05.04.00 Энергетическое, металлургическое и химическое машиностроение
- 05.05.00 Транспортное, горное и строительное машиностроение
- 05.09.00 Электротехника
- 05.11.00 Приборостроение, метрология и информационно-измерительные приборы и системы
- 05.12.00 Радиотехника и связь
- 05.13.00 Информатика, вычислительная техника и управление
- 05.16.00 Металлургия
- 05.17.00 Химическая технология
- 05.18.00 Технология продовольственных продуктов
- 05.20.00 Процессы и машины агроинженерных систем
- 05.21.00 Технология, машины и оборудование лесозаготовок, лесного хозяйства, деревопереработки и химической переработки биомассы дерева
- 05.22.00 Транспорт
- 05.23.00 Строительство
- 05.26.00 Безопасность деятельности человека

По педагогическим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

- 13.00.01 Общая педагогика, история педагогики и образования
- 13.00.02 Теория и методика воспитания (по областям и уровням образования)
- 13.00.05 Теория, методика и организация социально-культурной деятельности
- 13.00.08 Теория и методика профессионального образования

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы.

2. 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.

3. 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.

4. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной статьи – не более 10 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

5. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы.

6. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

7. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках.

Реферат объемом до 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты.

Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт - курсив, размер шрифта - 10 пт.

Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.

8. Обязательное указание места работы всех авторов, их должностей и контактной информации.

9. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

10. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

11. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

12. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

13. В редакцию направляются материалы статьи, сопроводительное письмо, 2 сканированные сторонние рецензии (докторов наук), экспертное заключение. Возможно представление электронных вариантов документов (в том числе сканированных копий сопроводительного письма, рецензии) по электронной почте edition@gae.ru. Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

14. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

15. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей не взимается.

16. Рукописи статей, оформленные не по правилам, не рассматриваются. Присланные рукописи обратно не возвращаются. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 616. 711- 002- 07

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В КАЧЕСТВЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО КОМПОНЕНТА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ**Степанова Э.Ф., Гусов Р.М., Погребняк А.В.***ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск
Пятигорск, Россия (357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 33) elf@megalog.ru*

Проведен анализ результатов микробиологических исследований в отношении посевов контаминированного материала, взятого из глаз пациентов, страдающих инфекционными поражениями глаз. С использованием методов квантовой химии и молекулярной механики проведены расчеты по оптимизации геометрии молекулы азитромицина и рассчитаны значения некоторых физико-химических дескрипторов, характеризующих параметры его молекулы и прогнозирующих биофармацевтические особенности объекта.

Ключевые слова: азитромицин, лекарственные формы

SUBSTANTIATION OF POSSIBILITY OF USE AZITHROMYCIN AS THE OPERATING COMPONENT IN OPHTHALMOLOGIC MEDICINAL FORMS**Stepanova E.F., Gusov R.M., Pogrebnyak A.V.***Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk
Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, avenue of Kirov, 33) elf@megalog.ru*

The analysis of results microbiological research concerning crops of the contaminated material taken of eyes of the patients, eyes suffering by infectious defeats is carried out. With use of methods of quantum chemistry and the molecular mechanics calculations on optimisation of geometry of a molecule azithromycin are carried out and values of some physical and chemical descriptors characterising its parametres molecule and predicting biopharmaceutics features of object are calculated.

Key words: azithromycin, medicinal forms

Наиболее распространенными среди заболеваний органов зрения являются воспалительные поражения глаз инфекционной природы. Проблема оптимизации ...

Список литературы

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»

(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т. В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P. J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P. J. Crawford, T. P. Barrett// Ref. Libr. – 1997. Vol. 3, № 58. – P. 75-85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T. P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. 1997. Vol. 3. № 58. P. 75-85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369-385.

Кузнецов А. Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340-342.

Монографии:

Тарасова В. И. Политическая история Латинской Америки : учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305-412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы : межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. — 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б. А. Современный экономический словарь / Б. А. Райзберг, Л. У. Лозовский, Е. Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. –М.:ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б. А., Лозовский Л. Ш., Стародубцева Е. Б. Современный экономический словарь. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ИНФРА-М, 2006. 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: Автореф. дис. канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. –18 с.

Диссертации

Фенухин В. И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис.... канд. полит, наук. – М.. 2002. – С. 54-55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф.. Ярославль, 2003. 350 с.

Марьянских 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.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007)

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. — Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е. У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А. В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Проблема (раздел журнала) Общественное здоровье и здравоохранение. Охрана материнства и детства, Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды. Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные заболевания, Социально значимые болезни и состояния, Восстановительная медицина, Медицинская психология, Подготовка кадров.

Класс статьи: 1) Оригинальное научное исследование, Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики, Фундаментальные исследования, Клинические и экспериментальные исследования Научный обзор. Дискуссия, История медицины, Обмен опытом, Наблюдения из практики, Практические рекомендации, Рецензия, Лекция Краткое сообщение, Юбилей, Информационные сообщения, 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 диагностики, лечения, профилактики 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые лекарственные препараты, 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

Оплата издательских расходов составляет 2500 руб.

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО Издательский дом «Академия Естествознания»

р/сч № 40702810500001022115

ИНН 5836621480

КПП 583601001

Банк получателя: Московский Филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г.Москва

БИК 044552603

к/сч № 30101810400000000603

Назначение платежа: Издательские услуги (ФИО). НДС не облагается*

*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8412) 56-17-69