

АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

# **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Научно-практический медицинский журнал**

*Издается с 2006 г.*

ТОМ 9  
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2014

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК  
для публикации основных результатов  
диссертационных исследований***

# **ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL**

**Scientific and practical medical journal**

*First published 2006*

VOLUME 9  
№ 2

ASTRAKHAN – 2014

## АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

Том 9

№ 2

### Редакционная коллегия

#### Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор

#### Заместители главного редактора

А.А. ПАНОВ – доктор медицинских наук, профессор  
О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор

#### Члены редакционной коллегии

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
А.В. БУРКИН – доктор медицинских наук, профессор  
Д.Ш. ДУБИНА – доктор медицинских наук, профессор  
С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор  
В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор  
Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор  
Б.Т. КУРТУСУНОВ – доктор медицинских наук, доцент  
В.М. ПИСАРЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Канада)  
А.Г. СЕРДЮКОВ – доктор медицинских наук, профессор  
Д.Л. ТЕПЛАЫЙ – доктор биологических наук, профессор  
О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)  
Н.Н. ТРИЗНО – доктор медицинских наук, профессор  
А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук, доцент  
А.А. ЮЩЕНКО – доктор медицинских наук, профессор

#### Редакционный совет

Т.М. АГАЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Азербайджан)  
Ю.Т. АХТЕМИЙЧУК – доктор медицинских наук, профессор (Украина)  
С.Л. БАБАК – доктор медицинских наук (Москва)  
Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)  
Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)  
Б.С. БЕЛОВ – доктор медицинских наук (Москва)  
В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)  
С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)  
Н.Н. КАЛАДЗЕ – доктор медицинских наук, профессор (Украина)  
О.В. КАЛМИН – доктор медицинских наук, профессор (Пенза)  
М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)  
А.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)  
В.М. ЧУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Ижевск)  
В.Н. ШВАЛЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Казань)  
Ю.Г. ШВАРЦ – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

#### Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

*Материалы представленных статей рецензируются.*  
Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ № ФС 77-26040 от 10 ноября 2006 г.

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281  
© Издательство «ГБОУ ВПО АГМА», 2014  
Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована  
в электронный вид либо воспроизведена любым способом  
без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

**ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL**

**2014**

**Volume 9**

**№ 2**

**Editorial Board**

**Editor-in-Chief**

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

**Deputy Editors-in-Chief**

A.A. PANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor

**Members of Editorial Board**

S.S. AFANASYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.V. BURKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences, Professor

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor

V. A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor

B.T. KURTUSUNOV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

V.M. PISAREV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Canada)

A.G. SERDYUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.L. TEPLYI – Doctor of Biological Sciences, Professor

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

N.N. TRIZNO – Doctor of Medical Sciences, Professor

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

A.A. YUSHCHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor

**Editorial Council**

T.M. AGAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbaijan)

YU.T. AKHTEMIYCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.L. BABAK – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

B.S. BELOV – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

N.N. KALADZE – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

O.V. KALMIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Penza)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.M. CHUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Izhevsk)

V.N. SHVALEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)

YU.G. SHVARTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)

**Executive Editor** – O.V. DENISOV

*The materials of represented articles are reviewed.*

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC  
Certificate of mass media registration PI № FS 77 – 26040 dated November 10, 2006

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher “SBEI HPE ASMA”, 2014

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted  
into electronic form or reproduced in any way  
without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

*Н.В. Костенко, А.Г. Разувайлова*

Современные проблемы диагностики и лечения аппендицита и его осложнений.....8

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*С.А. Зайналова, С.П. Синчихин, Л.В. Степанян*

Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии.....15

*Е.Н. Набиев*

Современные тенденции оперативного лечения переломов проксимального отдела плечевой кости.....23

*Л.В. Шалькевич, О.А. Львова*

К вопросу о новых дефинициях эпилепсии.....29

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова,*

*Н.В. Горбунов, А.Г. Сердюков*

Взаимосвязь табакокурения и микроциркуляторных нарушений у студентов-медиков.....35

*О.Б. Гордеева*

Показатель Ret-He и особенности гистограммы распределения эритроцитов при лечении анемии на фоне применения гемотрансфузий.....40

*А.Е. Лазько, А.Ф. Вовченко*

Ультраструктура гемакапилляров сердца в условиях хронического воздействия серосодержащего газа.....46

*М.В. Лахтин, С.С. Афанасьев, В.М. Лахтин, В.А. Алешкин, А.В. Караулов, А.В. Алешкин,*

*Ю.В. Несвижский, А.Л. Байракова, М.С. Афанасьев, Е.А. Воропаева*

Влияние лектинов пробиотических бактерий на условно-патогенный и пробиотический компартменты микробиоценоза биотопа человека.....51

*Н.А. Ломтева, Е.И. Кондратенко, А.А. Бони, М.А. Самокруева*

Влияние экстрактов Лотоса орехоносного на показатели лейкоцитарной формулы и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови лабораторных животных.....59

*А.А. Полунин, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, Р. А. Садретдинов*

*В.И. Браташ, Ф.Р. Асфандияров*

Сравнительный анализ фертильности у мужчин с хроническим простатитом.....63

*Е.А. Полунина, И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина,*

*О.С. Полунина, Д.С. Митрохина*

Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности.....69

*О.С. Полунина, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина,*

*И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина*

Переокисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии.....74

*О.Ю. Потяк*

Морфологическая характеристика жевательных мышц после общей глубокой гипотермии.....80

*Т.Р. Стройкова, О.А. Башкина, М.Г. Донская*

Клинико-диагностическое значение плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы.....84

<i>Н.В. Тимофеева, Б.И. Кантемирова, А.А. Шилова</i> Изучение фенотипической активности СУРЗА4 у детей с острой аллергической крапивницей.....	88
<i>М.Ю. Юшин, В.В. Анохина</i> Изучение антительного ответа на антигены <i>Mycobacterium leprae</i> у жителей эндемического и неэндемического по лепре регионов Российской Федерации.....	92

#### **ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ**

<i>Н.В. Зур, А.Ю. Миронов, В.Г. Истратов</i> Инновационные технологии лабораторной диагностики хламидийной инфекции.....	98
--	----

#### **ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ**

<i>Е.Ш. Базаргалиев, Х.И. Кудабаяева, А.И. Нуфтиева, Р.Т. Агзамова, К.Ж. Мергалиева</i> Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослого населения города Актобе.....	111
<i>В.В. Дементьева, А.Р. Умерова</i> Анализ обеспечения лекарственными средствами льготных категорий граждан на территории Астраханской области.....	114

#### **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

<i>О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, Х.М. Галимзянов, А.А. Кимирилов</i> Клинико-эпидемиологические особенности арбовирусных менингитов у детей.....	118
<i>О.В. Лебедева, Н.С. Черкасов</i> Клинико-иммунологические аспекты тяжелой бронхо-легочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.....	127
<i>Ж.Н. Саркулова, Ж.К. Сатенов, Х.И. Кудабаяева</i> Мониторинг вегетативного гомеостаза больных в анестезиологической практике.....	133
<i>М.Г. Шурдумова</i> ЭКГ высокого разрешения в выборе антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом.....	136

#### **НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ**

<i>Н.В. Ткачева, И.В. Сопрунова, В.В. Белопасов, О.Н. Казьмирчук, Ж.М. Цоцонава</i> Лейкоцисторфия Краббе (Наблюдение из практики).....	141
--	-----

<b>ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ</b> .....	145
--	-----

# CONTENTS

## PROBLEM ARTICLES

*N.V. Kostenko, A.G. Razuwaylova*

The contemporary problems of diagnostics and treatment of appendicitis and its complications.....8

## SCIENTIFIC REVIEWS

*S.A. Zainalova, S.P. Sinchikhin, L.V. Stepanyan*

Placental insufficiency – problems of etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment.....15

*Y.N. Nabiev*

Contemporary views on operational treatment of proximal humerus fractures.....23

*L.V. Shalkevich, O.A. Lvova*

New approaches to the definition of epilepsy.....29

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

*L.P. Voronina, O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova,*

*N.V. Gorbunov, A.G. Serdyukov*

The interconnection of smoking and microcirculatory disturbances among medical students.....35

*O.B. Gordeeva*

The Ret-He parameter and peculiarity of the histogram of erythrocytes distribution in anemia treatment using hemotransfusions.....40

*A.E. Lazko, A.F. Vovchenko*

Ultrastructure of haemocapillaries of heart under the conditions of chronic exposure to sour gas.....46

*M.V. Lakhtin, S.S. Afanasiev, V.M. Lakhtin, V.A. Aleshkin, A.V. Karaulov, A.V. Aleshkin,*

*Y.V. Nesvizhsky, A.L. Bayrakova, M.S. Afanasiev, E.A. Voropaeva*

Influence of the probiotic bacterial lectins on potentially pathogenic and probiotic compartments of the human biotope microbiocenosis.....51

*N.A. Lomteva, E.I. Kondratenko, A.A. Boni, M.A. Samotrueva*

The influence of *Nelumbo nucifera* extracts on leucocyte formula and phagocytic activity of neutrophils of the laboratory animals peripheral blood.....59

*A.A. Polunin, V.M. Miroshnikov, L.P. Voronina, R.A. Sadretdinov*

*V.I. Bratash, F.R. Asfandiyarov*

The comparative analysis of fertility in men with chronic prostatitis.....63

*E.A. Polunina, I.V. Sevostyanova, L.P. Voronina,*

*O.S. Polunina, D.S. Mitrokhina*

The interrelation of the elevation in fractalkine levels and vascular endothelium dysfunction in chronic heart failure.....69

*O.S. Polunina, A.Kh. Akhmineeva, L.P. Voronina,*

*I.V. Sevostyanova, E.A. Polunina*

Peroxide oxidation of lipids at the combined respiratory-cardiac pathology.....74

*O.Yu. Potyak*

Morphological description of masticatory muscles after the total deep hypothermia.....80

*T.R. Stroykova, O.A. Bashkina, M.G. Donskaya*

Clinical diagnostic value of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with severe asthma.....84

<i>N.V. Timofeeva, B.I. Kantemirova, A.A. Shilova</i> The studying of phenotypic activity of CYP3A4 in children with acute allergic urticaria.....	88
<i>M.Yu. Yushin, V.V. Anokhina</i> The study of antibody response to Mycobacterium leprae antigens in population of leprosy endemic and non-endemic regions of the Russian Federation.....	92

#### **ACHIEVEMENTS OF SCIENCE TO PRACTICE**

<i>N.V. Zur, A.Yu. Mironov, V.G. Istratov</i> Innovative technologies of laboratory diagnosis of chlamydial infection.....	98
--	----

#### **HEALTH PROTECTION ORGANIZATION**

<i>Y.Sh. Bazargaliev, Kh.I. Kudabaeva, A.I. Nuftieva, R.T. Agzamova, K.Zh. Mergaliev</i> Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the adult population of Aktobe.....	111
<i>V.V. Dementyeva, A.R. Umerova</i> Analysis of drug coverage for privileged categories of citizens in the Astrakhan region.....	114

#### **AID TO PRACTICAL DOCTOR**

<i>O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko, Kh.M. Galimzjanov, A.A. Kimirilov</i> Clinical and epidemiological features of arbovirus meningitis in children.....	118
<i>O.V. Lebedeva, N.S. Cherkasov</i> Clinical and immunological aspects of severe bronchopulmonary dysplasia in newborns with very low and extremely low birth weight.....	127
<i>Zh.N. Sarkulova, Zh.K. Satenov, Kh.I. Kudabaeva</i> Monitoring of vegetative homeostasis of the patients in the practice of anesthesiology.....	133
<i>Shurdumova M.G.</i> Signal-averaged electrocardiography in selecting antihypertensive therapy in patients with diabetes mellitus.....	136

#### **OBSERVATION FROM PRACTICE**

<i>N.V. Tkacheva, I.V. Soprunova, V.V. Belopasov, O.N. Kazmirchuk, Zh.M. Tsotsonava</i> Krabbe disease (Case report).....	141
--	-----

<b>Article Submission Guidelines</b> .....	145
--	-----

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АППЕНДИЦИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

*Костенко Николай Владимирович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-36-59, e-mail: kostenki@mail.ru.

*Разувайлова Анжела Геннадьевна*, аспирант кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел. : 8-917-195-83-25, e-mail: chirurg10@mail.ru.

Проанализированы литературные данные по проблеме диагностики и лечения аппендикулярного инфильтрата и хронического аппендицита. Установлено, что, несмотря на значительное количество публикаций, проблема остается актуальной. Среди хирургических заболеваний, требующих неотложного оперативного лечения, острый аппендицит, безусловно, продолжает занимать лидирующее место. Частота его осложнений (аппендикулярный инфильтрат и периаппендикулярный абсцесс) варьирует от 0,2 до 14,6 %. Согласно статистике, летальность при этих осложнениях достигает 1,9–9,7 %. Выявлены различные, иногда противоречивые взгляды на патогенетические механизмы развития заболевания, а также необходимость активной либо выжидательной тактики ведения этих больных.

Отдельные авторы предлагают активную хирургическую тактику с использованием эндовидеохирургических вмешательств, другие настаивают на отсроченных оперативных вмешательствах. При этом ссылки на частоту выполнения таких операций в группе больных, перенесших аппендикулярный инфильтрат, в литературе отсутствуют. Продолжение дискуссии и отсутствие единого мнения авторов свидетельствуют об актуальности данной проблемы и необходимости дальнейшего совершенствования диагностической и лечебной тактики при развитии аппендицита и его осложнений.

*Ключевые слова:* острый аппендицит, хронический аппендицит, аппендикулярный инфильтрат.

### THE CONTEMPORARY PROBLEMS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF APPENDICITIS AND ITS COMPLICATIONS

*Kostenko Nikolai V.*, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-36-59, e-mail: kostenki@mail.ru.

*Razuvaylova Anzhela G.*, Post-graduate student, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The article analyzes literature data on the problem of diagnosis, and treatment of the periappendiceal mass and chronic appendicitis. It establishes that despite a lot of publications the problem is a pressing issue. The acute appendicitis continues to take the leading place among surgical diseases demanding the urgent medical intervention. The frequency of its complications (periappendiceal mass and periappendiceal abscess) varies from 0.2 to 14.6 %. According to statistics the mortality reaches 1.9–9.7 %. Nowadays there are different sometimes dissonant views on the pathogenetic mechanism of disease progression as well as the necessity of invasive or expectant treatment of these patients.

Some authors propose invasive treatment using endovideosurgical interference, others insist on delayed surgical interference. However there are no data about the real frequency of such operations in the group of patients with periappendiceal mass. The continued discussion and lack of consensus prove the importance of this problem and the necessity of improvement of diagnostic and treatment policy in development of appendicitis and its complications.

*Key words:* acute appendicitis, chronic appendicitis, periappendiceal mass.

Среди хирургических заболеваний, требующих неотложного оперативного лечения, острый аппендицит, занимает одно из лидирующих мест [1, 2, 4, 11]. По данным современной литературы, доля пациентов с острым аппендицитом в хирургических стационарах достигает до 20–50 % от общего числа больных [8, 10, 11], а число аппендэктомий по отношению к другим экстренным операциям достигает 70–80 % [8, 11]. Летальность при остром аппендиците сохраняется на уровне 0,1–0,5 % [3, 5, 10], а ее причинами наряду с поздними обращениями пациентов остаются стертая клиническая

картина, бессимптомное развитие осложнений [5, 17].

Учитывая приведенные данные, своевременная достоверная диагностика острого аппендицита и его осложнений продолжает оставаться актуальной проблемой и в настоящее время [5, 6, 17]. Несмотря на стремительное внедрение в медицину новых технологий, диагностические ошибки приводят, с одной стороны, к выполнению «напрасных операций» по поводу «катарального аппендицита», а с другой – к задержке в ряде случаев оперативного лечения, развитию перфорации червеобразного отростка, перитонита и других осложнений заболевания [9, 14, 21]. Диагностические ошибки хирургов в среднем составляют 2,4 %, из них 2,2 % – в сторону гипердиагностики, 0,2 % – гиподиагностики [1, 2, 21].

В настоящее время для улучшения результатов диагностики осложненного аппендицита используют различные лабораторные и инструментальные методы исследования и их сочетания. По мнению С.А. Фомина [25], традиционные лабораторные критерии носят вспомогательный характер, так как строго специфичных тестов для постановки диагноза не существует. Данные лабораторного исследования периферической крови не имеют большого диагностического значения для дифференцировки деструктивного аппендицита и ранней фазы аппендикулярного инфильтрата, так как и в том, и в другом случае имеет место умеренный лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево [25]. В то же время, по мнению других авторов (А.С. Ермолов, 2006; R. Heemken, 2007), разработка дифференциально-диагностических лабораторных критериев острого аппендицита крайне важна, так как клиническая картина осложнений бывает стертой и может быть недооценена хирургом [10, 30].

В последние годы интерес исследователей направлен на изучение «минорных» белков сыворотки крови, содержание которых в норме крайне мало и часто находится за пределами чувствительности традиционных методов их тестирования [7, 13, 24]. Чаще всего эти белки выявляются при острых воспалительных реакциях, что, по-видимому, связано с их участием в процессах метаплазии, гиперплазии, альтерации, физиологической и патологической репарации. Поэтому многие «минорные» белки стали обозначаться как белки острой фазы воспаления (БОФ) [14, 15]. В современной научной литературе существуют публикации, посвященные БОФ в хирургической практике, где описаны изменения БОФ при острой хирургической патологии [7, 13, 14, 15].

Совершенствуются подходы к инструментальной диагностике острого аппендицита [26]. В частности, растет число публикаций о применении ультразвукового исследования в диагностике острого аппендицита и его осложнений, в частности, аппендикулярного инфильтрата [6, 17, 18, 23]. Этот метод достаточно информативен, не имеет противопоказаний, неинвазивен, позволяет проводить многократное динамическое исследование, обеспечивает быстрое получение информации и доступен большинству лечебных учреждений [22, 23]. Посредством УЗИ возможно оценить эффективность консервативного лечения, выявить наличие аппендикулярного абсцесса и в ряде случаев эффективно провести лечение с помощью пункций и дренирования под ультразвуковым контролем [2, 5, 18, 22]. При недостаточности клинико-лабораторных и ультразвуковых данных авторы используют метод рентгеновской компьютерной томографии (КТ) [1, 23]. При этом с целью улучшения разрешающей способности метода применяется способ «усиления» изображения, основанный на внутривенном введении рентгеноконтрастных препаратов [22, 25]. Кроме того, у больных с аппендикулярным инфильтратом продолжают использовать обзорное рентгенологическое исследование – ирригоскопию [1, 22, 25].

Больным, у которых клинические, лабораторные и ультразвуковые данные не позволили достоверно установить диагноз аппендикулярного инфильтрата, с диагностической целью авторы выполняют видеолапароскопию [19, 20, 26]. Этот метод является эффективным для дифференциальной диагностики острого аппендицита и других заболеваний, позволяет сократить количество «напрасных» аппендэктомий [20, 25]. Особая ценность метода заключается в возможности перехода от диагностических манипуляций к лечебным, выполнения эндоскопической аппендэктомии [19].

Наиболее дискуссионным в литературе, посвященной аппендициту, является вопрос тактики ведения больных с аппендикулярным инфильтратом. В настоящее время аппендикулярный инфильтрат наблюдается в 8,5–13 % случаев острого аппендицита [1, 4, 11]. Летальность среди больных с диагностированным аппендикулярным инфильтратом и периаппендикулярным абсцессом колеблется от 1,9 до 9,7 % [13].

Авторами Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения опубликованы стандарты оказания неотложной хирургической помощи населению в разных регионах страны, где, в частности, указана тактика ведения больных с аппендикулярным инфильтратом [28]. В лечебно-профилактических учреждениях Москвы и Санкт-Петербурга эффек-

тивно применяются стандарты, утвержденные на региональном уровне – Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 13.04.2011 № 320 [27]. Этот приказ включает в себя информацию о единой тактике диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, в том числе и лечении больных с острым аппендицитом и его осложнениями.

Авторы имеющихся региональных отечественных стандартов сходятся во мнении о том, что клинико-инструментальная картина аппендикулярного инфильтрата без признаков абсцедирования является противопоказанием к операции, в этом случае показаны госпитализация, консервативная терапия (антибактериальная, локальная гипотермия), компьютерная томография, УЗИ в динамике с целью исключения его абсцедирования [1, 2, 10]. В случаях абсцедирования аппендикулярного инфильтрата, подтвержденного данными УЗИ или компьютерной томографии, показано вскрытие и дренирование абсцесса под контролем УЗИ или внебрюшинным доступом по Пирогову [3, 21]. В случае, когда при лапароскопии обнаруживается плотный аппендикулярный инфильтрат, выполняется дренирование брюшной полости. После рассасывания инфильтрата больные должны быть обследованы (через 3–6 месяцев) и при необходимости оперированы в плановом порядке [10, 27, 28].

Вместе с тем, в зарубежной литературе среди авторов, широко использующих эндовидеохирургическую технику, существуют альтернативные подходы. В частности, хирурги Египта, Индии, Турции и некоторых других стран, исходя из клинического опыта, рекомендуют выполнять аппендэктомию непосредственно после установления диагноза аппендикулярного инфильтрата [36]. По мнению некоторых авторов (E. Zerem, 2012), при использовании лапароскопии, антибиотиков широкого спектра действия приоритет должен отдаваться активной оперативной тактике [38].

Оправдана ли отсроченная аппендэктомия после консервативного лечения инфильтративных форм острого аппендицита – еще один нерешенный вопрос, так как существует группа больных, не подвергавшихся в дальнейшем операции и не сталкивавшихся с рецидивом в течение жизни [1, 36, 38]. Следовательно, общепринятая тактика ведения больных с аппендикулярным инфильтратом на сегодняшний день не определена [23, 29, 34], а необходимость в разработке алгоритмов для решения этой проблемы остается высоко актуальной [31, 33, 35, 37].

Более 100 лет в медицинской литературе не прекращается дискуссия по поводу диагностики и лечения хронического аппендицита. В МКБ-10 хронический аппендицит как нозологическая форма отсутствует. В отечественной литературе, несмотря на разнообразие классификаций, в последние годы большинство авторов выделяют следующие формы хронического аппендицита: первично-хронический аппендицит, вторично-хронический резидуальный аппендицит и вторично-хронический рецидивирующий аппендицит [16]. Эти формы, помимо морфологических изменений, подразумевают обязательное наличие болевого синдрома в правой подвздошной области.

В отношении необходимости удаления червеобразного отростка после перенесенного приступа острого аппендицита, осложненного инфильтратом или абсцессом, высказываются различные мнения [32, 35]. Количество «ошибочных» операций, а именно – удаление неизмененного червеобразного отростка при периодическом болевом синдроме в правой подвздошной области, по данным разных авторов, составляет от 11 до 49 % [12, 16]. Остается нерешенным вопрос о необходимости отсроченной аппендэктомии после перенесенного аппендикулярного инфильтрата и дренирования периаппендикулярного абсцесса, особенно при хроническом аппендиците, не сопровождающимся периодическим болевым синдромом [16, 23, 37].

В настоящее время также не определены методологические принципы в отношении наблюдения за больными вторичным хроническим аппендицитом, которые нуждаются в диспансерном наблюдении на амбулаторном этапе медицинской реабилитации [16].

Таким образом, в современной литературе остается нерешенным ряд актуальных вопросов диагностики и лечения острого и хронического аппендицита и их осложнений. В частности, существующие лабораторные тесты для дифференциальной диагностики деструктивного аппендицита и его осложнений недостаточно специфичны, а тесты БОФ в широкой клинической практике не используются. Не существует консенсуса по поводу тактики ведения больных с аппендикулярным инфильтратом. Ряд авторов придерживаются активной наблюдательной тактики с необходимостью проведения консервативной терапии, в других источниках исследователи настаивают на проведении оперативного вмешательства сразу после постановки диагноза с помощью эндовидеохирургической техники. Не установлено, во всех ли случаях необходима отсроченная операция у пациентов, перенесших аппендикулярный инфильтрат, и в каком числе случаев он приводит к развитию хронического аппендицита. Если эта группа больных гетерогенна, то существуют ли прогностические критерии необходимости

отсроченного оперативного лечения? В настоящее время эти проблемы продолжают ожидать своего решения с помощью современной материально-технической, лабораторной и методической базы.

### Список литературы

1. Аванесова, В. А. Совершенствование диагностики и лечения острого аппендицита, осложненного аппендикулярным инфильтратом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Аванесова. – М., 2009. – 24 с.
2. Барсуков, М. Г. Чрескожное дренирование абсцессов брюшной полости под контролем ультразвукового сканирования : дис. ... канд. мед. наук / М. Г. Барсуков. – М., 2003. – 117 с.
3. Будинский, А. Н. Клиническая оценка современных методов лечения острого аппендицита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Будинский. – Омск, 2008. – 22 с.
4. Власов, А. П. Аппендицит / А. П. Власов, В. В. Сараев. – Саранск : Изд-во Мордовского университета, 2005. – 304 с.
5. Гасилов, Д. В. Клиническая эффективность современных лучевых методов диагностики острого аппендицита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Гасилов. – М., 2007. – 22 с.
6. Дроздов, Г. Э. Ультразвуковая диагностика острого аппендицита и его осложнений : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Г. Э. Дроздов. – М., 1996. – 18 с.
7. Дружинина, Т. А. Оценка прогностической и компенсаторной значимости некоторых иммунологических показателей у больных острым аппендицитом / Т. А. Дружинина, Б. А. Молотилев, А. С. Ивачев // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 32–36.
8. Дюк, В. А. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. А. Дюк, В. Л. Эмануэль. – СПб. : Питер, 2003. – 528 с.
9. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции : руководство для врачей. / И. А. Ерюхин, Б. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.
10. Ермолов, А. С. О состоянии экстренной хирургической помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в Москве / А. С. Ермолов // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – Т. 12, № 6. – С. 49–66.
11. Кригер, А. Г. Острый аппендицит / А. Г. Кригер, А. В. Федоров, П. К. Воскресенский, А. Ф. Дронов. – М. : Медпрактика-М, 2002. – 244 с.
12. Кутяков, М. Г. Отдаленные результаты аппендэктомии по поводу хронического аппендицита / М. Г. Кутяков, В. А. Баскаков // Здоровоохранение Казахстана. – 1986. – № 10. – С. 59–60.
13. Кушалаков, А. М. Клинико-иммунохимическая диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости : дис. ... канд. мед. наук / А. М. Кушалаков. – Астрахань, 2004. – 173 с.
14. Кчибеков, Э. А. Клинико-диагностическое значение белков острой фазы воспаления при остром панкреатите и холецистите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. А. Кчибеков. – Астрахань, 2005. – 22 с.
15. Кчибеков, Э. А. Комплексная диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Кчибеков. – Астрахань, 2011. – 48 с.
16. Мосин, С. В. Лапароскопия в лечении и диагностике хронического аппендицита : дис. ... канд. мед. наук / С. В. Мосин. – М., 2009. – 121 с.
17. Натрошвили, А. Г. Диагностические возможности ультразвукового исследования у больных с острым аппендицитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Г. Натрошвили. – М., 2008. – 18 с.
18. Пискунов, В. Н. Возможности ультразвукового исследования в диагностике различных форм острого аппендицита и его осложнений : дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Пискунов. – Томск, 2010. – 144 с.
19. Рягузов, И. А. Видеолапароскопическая диагностика и оперативное лечение больных с острым аппендицитом : дис. ... канд. мед. наук / И. А. Рягузов. – Воронеж, 2004. – 112 с.
20. Сажин, В. П. Возможности диагностической лапароскопии при остром аппендиците / В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко, Д. Е. Климов // Хирургия. – 2002. – № 8. – С. 24–27.
21. Слесаренко, С. С. Особенности хирургической тактики и лечения острого аппендицита на современном этапе / С. С. Слесаренко, А. Ю. Лисунов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 111–118.
22. Соколов, А. Н. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем УЗИ при лечении абсцессов брюшной полости : дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Соколов. – М., 2009. – 146 с.
23. Утешев, Н. С. Острый аппендицит / Н. С. Утешев, Т. А. Малюгина, Т. Н. Богицкая, П. В. Пахомова. – М. : Медицина, 1975. – 158 с.
24. Фрейдлин, И. С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И. С. Фрейдлин, П. Г. Назаров // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1999. – № 5. – С. 28–32.
25. Фомин, С. А. Диагностика и лечение острого аппендицита / С. А. Фомин. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2013. – 123 с.
26. Харитонов, С. В. Современные технологии в диагностике и определении тактики лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости : дис. ... канд. мед. наук / С. В. Харитонов. – М., 2005. – 337 с.

27. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 13 апреля 2011 г. № 320 «О единой тактике диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в лечебно-профилактических учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы». – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/297011>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 21.04.2014.

28. Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. «О введении медико-экономических стандартов по клинико-статистическим группам по профилю «Хирургия» – Режим доступа: <http://www.mednet.ru/ru/pravovoj-navigator/organizaciya-medicinskoj-pomoschi/standarty-mediczinskoj-pomoshhi/prikaz-290-ot-12072010-g.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 21.04.2014.

29. Iqbal, C. W. Interval appendectomy after perforated appendicitis: what are the operative risks and luminal patency rates? / C. W. Iqbal, E. M. Knott, V. E. Mortellaro, K. M. Fitzgerald, S. W. Sharp, S. D. St Peter // J. Surg. Res. – 2012. – Vol. 177, № 1. – P. 127–130.

30. Heemken, R. Peritonitis : pathophysiology and local defense mechanisms / R. Heemken, L. Gandawidjaja, T. Hau // Hepatogastroenterology. – 2007. – Vol. 44, № 16. – P. 927–936.

31. Keckler, S. J. Resource utilization and outcomes from percutaneous drainage and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess / S. J. Keckler, K. Tsao, S. W. Sharp, D. J. Ostlie, G. W. Holcomb 3rd, S. D. St Peter // J. Pediatr. Surg. – 2008. – Vol. 43, № 6. – P. 977–980.

32. Leardi, S. Recurrent abdominal pain and «chronic appendicitis» / S. Leardi, S. Delmonaco, T. Ventura // Minerva Chir. – 2000. – Vol. 55, № 1–2. – P. 39–44.

33. Lugo, J. Z. Can interval appendectomy be justified following conservative treatment of perforated acute appendicitis? / J. Z. Lugo, D. V. Avgerinos, A. J. Lefkowitz, M. E. Seigerman, I. S. Zahir, A. Y. Lo, B. Surick, I. M. Leitman // Journal of Surgical Research. – 2010. – Vol. 164, № 1. – P. 91–94.

34. Meshikhes, A. W. Management of appendiceal mass : controversial issues revisited / A. W. Meshikhes // J. Gastrointest. Surg. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 767–775.

35. Price, M. R. Recurrent appendicitis after initial conservative management of appendiceal abscess / M. R. Price, G. M. Haase, K. H. Sartorelli, D. P. Meagher Jr. // J. Pediatr. Surg. – 1996. – Vol. 31, № 2. – P. 291–294.

36. Tekin, A. Routine interval appendectomy is unnecessary after conservative treatment of appendiceal mass / A. Tekin, H. C. Kurtoğlu, I. Can, S. Oztan // Colorectal Dis. – 2008 – Vol. 10, № 5. – P. 465–468.

37. Willemsen, P. J. The need for interval appendectomy after resolution of an appendiceal mass questioned / P. J. Willemsen, L. E. Hoorntje, E. H. Eddes, R. J. Ploeg // Dig. Surg. – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 19–20.

38. Zerem E. What is the optimal treatment for appendiceal mass formed after acute perforated appendicitis / E. Zerem, G. Imamović, F. Ljuca, J. Alidžanović // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 15. – P. 1849–1850.

## References

1. Avanesova V. A. *Sovershenstvovanie diagnostiki i lechenija ostrogo appendicita, oslozhnennogo appendikuljarnym infill'ratom. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskicheskich nauk* [Improving the diagnosis and treatment of acute appendicitis complicated with periappendiceal mass. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 24 p.

2. Barsukov M.G. *Chreskoznoe drenirovanie abscessov brjushnoj polosti pod kontrolom ul'trazvukovogo skanirovanija. Dissertacija kandidata medicinskicheskich nauk* [Percutaneous drainage of abdominal abscesses under the control of ultrasound scanning. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2003, 117 p.

3. Brudinskiy A. N. *Klinicheskaja ocenka sovremennyh metodov lechenija ostrogo appendicita. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskicheskich nauk* [Clinical evaluation of current treatments of acute appendicitis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Omsk, 2008, 22 p.

4. Vlasov A. P., Saraev V. V. *Appendicit* [Appendicitis]. Saransk, Publisher University of Mordovia, 2005, 304 p.

5. Gasilov D. V. *Klinicheskaja jeffektivnost' sovremennyh luchevyh metodov diagnostiki ostrogo appendicita. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskicheskich nauk* [Clinical efficacy of modern radiological methods for diagnosis of acute appendicitis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 22 p.

6. Drozdov G. E. *Ul'trazvukovaja diagnostika ostrogo appendicita i ego oslozhnenij. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskicheskich nauk* [Ultrasound diagnosis of acute appendicitis and its complications. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1996, 18 p.

7. Druzhinina T. A., Molotilov B. A., Ivachev A. S. Ocenka prognosticheskoj i kompensatornoj znachimosti nekotoryh immunologicheskich pokazatelej u bolnyh ostrym appendicitom [Evaluation of prognostic and compensatory significance of some immunological parameters in patients with acute appendicitis]. *Infekcii v chirurgii* [Infections in surgery]. 2010, vol. 8, no. 2, pp. 32–36.

8. Djuk V. A., Emanuel V. L. *Informacionnye tehnologii v mediko-biologicheskich issledovanijah* [Information technologies in biomedical research]. St. Petersburg, Peter, 2003, 528 p.

9. Eryukhin I. A., Gelfand S. A. *Hirurgicheskie infekcii* [Surgical infections]. St. Petersburg, Peter, 2003, 864 p.

10. Ermolov A. S. Sostojanie jekstrennoj hirurgicheskoj pomoshhi pri ostryh zabolevanijah organov brjushnoj polosti v Moskve [State of emergency surgery for acute abdominal disease in Moscow]. *Jendoskopicheskaja hirurgija* [Endoscopic surgery], 2006, vol. 12, no. 6. pp. 49–66.
11. Kriger A. G., Fedorov A. V., Voskresenskij P. K., Dronov A. F. *Ostryj appendicit* [Acute appendicitis]. Moscow, Medpraktika-M, 2002, 244 p.
12. Kutjakov M. G., Kutjakov M. G., Baskakov V. A. Otdalennye rezul'taty appendektomii po povodu hronicheskogo appendicita. Dissertacija kandidata medicinskichskih nauk [Long-term results of appendectomy for chronic appendicitis]. *Zdravookhranenie Kazakhstana* [Health of Kazakhstan], 1986, vol. 10, pp. 59–60.
13. Kushalakov A. M. *Kliniko-immunohimicheskaja diagnostika i prognozirovanie oslozhnenij ostryh vospalitel'nyh zabolevanij organov brjushnoj polosti*. Dissertacija kandidata medicinskichskih nauk. [Clinico-immunochemical diagnosis and prediction of complications of acute inflammatory diseases of the abdominal cavity. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2004, 173 p.
14. Kchibekov E. A. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie belkov ostroy fazy vospaleniya pri ostrom pankreatite i holecistite*. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskichskih nauk [Clinical and diagnostic value of acute phase proteins of acute inflammatory phase in pancreatitis and cholecystitis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2005, 22 p.
15. Kchibekov E. A. *Kompleksnaja diagnostika i prognozirovanie oslozhnenij ostryh vospalitel'nyh zabolevanij organov brjushnoj polosti*. Avtoreferat dissertacii doktora medicinskichskih nauk [Integrated diagnostics and prognosis of complications of acute inflammatory diseases of the abdominal cavity. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 48 p.
16. Mosin S. V. *Laparoskopija v lechenii i diagnostike hronicheskogo appendicita*. Dissertacija kandidata medicinskichskih nauk [Laparoscopy in the treatment and diagnosis of chronic appendicitis. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 121 p.
17. Natroshvili A. G. *Diagnosticheskie vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovanija u bol'nyh s ostrym appendicitom*. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskichskih nauk [Diagnostic capabilities of ultrasound in patients with acute appendicitis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 18 p.
18. Piskunov V. N. *Vozmozhnosti ul'trazvukovogo issledovanija v diagnostike razlichnyh form ostrogo appendicita i ego oslozhnenij*. Dissertacija kandidata medicinskichskih nauk [Possibilities of ultrasonography in the diagnosis of various forms of acute appendicitis and its complications. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Tomsk, 2010, 144 p.
19. Rjaguzov I.A. *Videolaparoskopicheskaja diagnostika i operativnoe lechenie bol'nyh s ostrym appendicitom*. Dissertacija kandidata medicinskichskih nauk [Videolaparoscopic diagnosis and surgical treatment of patients with acute appendicitis. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Voronezh, 2004, 112 p.
20. Sazhin V. P., Avdovenko A. L., Klimov D. E. *Vozmozhnosti diagnosticheskogo laparoskopii pri ostrom appendicite* [Opportunities of diagnostic laparoscopy for acute appendicitis]. *Hirurgija* [Surgery], 2002, no. 8, pp. 24–27.
21. Slesarenko S. S., Lisunov A. Ju. *Osobennosti hirurgicheskoj taktiki i lechenija ostrogo appendicita na sovremennom jetape* [Features of surgical tactics and treatment of acute appendicitis at the present stage]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2008, vol. 4, no. 3, pp. 111–118.
22. Sokolov A. N. *Maloinvazivnye hirurgicheskie vmeshatel'stva pod kontrolem UZI pri lechenii abscessov brjushnoj polosti*. Dissertacija kandidata medicinskichskih nauk [Minimal invasive surgical procedures under ultrasound guidance for the treatment of abdominal abscesses. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 146 p.
23. Uteshev N. S., Maljugina T. A., Bogiickaja T. N., Pahomova P. V. *Ostryj appendicit* [Acute appendicitis]. Moscow, Medicine 1975, 158 p.
24. Frejdlin, I. S., Nazarov P. G. *Reguljatornye funkcii provospalitel'nyh citokinov i ostrofaznyh belkov* [Regulatory functions of proinflammatory cytokines and acute-phase proteins]. *Vestnik RAMN* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences], 1999, no. 5, pp. 28–32.
25. Fomin S. A. *Diagnostika i lechenie ostrogo appendicita* [Diagnosis and treatment of acute appendicitis]. Rostov-on-Don, Phoenix, 2013, 123 p.
26. Haritonov S. V. *Sovremennye tehnologii v diagnostike i opredelenii taktiki lechenija ostryh hirurgicheskich zabolevanij organov brjushnoj polosti* Dissertacija kandidata medicinskichskih nauk [Modern technology in the diagnosis and determining the treatment strategy of acute surgical diseases of the abdominal cavity. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 337 p.
27. *Prikaz Departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy ot 13.04.2011 № 320 «O edinoj taktike diagnostiki i lechenija ostryh hirurgicheskich zabolevanij organov brjushnoj polosti v lechebno-profilakticheskich uchrezhdenijah Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy»* [Order of the Department of Health in Moscow dated April 13, 2011 No 320 "On unified tactic of diagnosis and treatment of acute surgical abdominal diseases in health care centers of Moscow Health Department"] Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/297011> (accessed 21 April 2014).
28. *Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. Departamenta zdravookhraneniya Kostromskoy oblasti, Prikaz ot 12 iyulya 2010 goda № 290 «O vvedenii mediko-ekonomicheskikh standartov po kliniko-statisticheskim gruppam po profilyu «Khirurgiya»* [Central Research Institute of Public Health Organization. On the introduction of medical and economic standards for clinical and statistical groups on the profile "Surgery"]. Available at: <http://www.mednet.ru/ru/pravovoj-navigator/organizaciya-medicinskoi-pomoschi/standarty-mediczinskoj-pomoshhi/prikaz-290-ot-12072010-g.html> (accessed 21 April 2014).

29. Iqbal C. W., Knott E. M., Mortellaro V. E., Fitzgerald K. M., Sharp S. W., St Peter S. D. Interval appendectomy after perforated appendicitis: what are the operative risks and luminal patency rates? *J. Surg. Res.*, 2012, vol. 177, no. 1, pp. 127–130.
30. Heemken R., Gandawidjaja L., Hau T. Peritonitis: pathophysiology and local defense mechanisms. *Hepato-gastroenterology*, 2007, vol. 44, no. 16, pp. 927–936.
31. Keckler S. J., Tsao K., Sharp S. W., Ostlie D. J., Holcomb G. W. 3rd, St Peter S. D. Resource utilization and outcomes from percutaneous drainage and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess. *J. Pediatr. Surg.*, 2008, vol. 43, no. 6, pp. 977–980.
32. Leardi S., Delmonaco S., Ventura T. Recurrent abdominal pain and «chronic appendicitis». *Minerva Chir.*, 2000, vol. 55, no. 1–2, pp. 39–44.
33. Lugo J. Z., Avgerinos D. V., Lefkowitz A. J., Seigerman M. E., Zahir I. S., Lo A. Y., Surick B., Leitman I. M. Can Interval Appendectomy be Justified Following Conservative Treatment of Perforated Acute Appendicitis? *J. Surg Res.*, 2010, vol. 164, no. 1, pp. 91–94.
34. Meshikhes A. W. Management of appendiceal mass: controversial issues revisited. *J. Gastrointest. Surg.*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 767–775.
35. Price M. R., Haase G. M., Sartorelli K. H., Meagher D. P. Jr. Recurrent appendicitis after initial conservative management of appendiceal abscess. *J. Pediatr. Surg.*, 1996, vol. 31, no. 2, pp. 291–294.
36. Tekin A., Kurtoğlu H. C., Can I., Oztan S. Routine interval appendectomy is unnecessary after conservative treatment of appendiceal mass. *Colorectal. Dis.*, 2008, vol. 10, no. 5, pp. 465–468.
37. Willemsen P. J., Hoorntje L. E., Eddes E. H., Ploeg R. J. The need for interval appendectomy after resolution of an appendiceal mass questioned. *Dig. Surg.*, 2002, vol. 19, no. 3, pp. 19–20.
38. Zerem E., Imamović G., Ljuca F., Alidžanović J. What is the optimal treatment for appendiceal mass formed after acute perforated appendicitis. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 15, pp. 1849–1850.

### ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ВОПРОСЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ, КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ

*Зайналова Ситорамох Абдуروفиевна*, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 5» «Женская консультация»; аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 33-38-11, e-mail: sitorachahak@mail.ru.

*Синчихин Сергей Петрович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 33-38-11, e-mail: doc\_sinchihin@rambler.ru.

*Степанян Лусине Вардановна*, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел. : (8512) 25-32-61, e-mail: lus-s84@mail.ru.

Плацентарная недостаточность представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения со стороны как плаценты, так и плода вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений. Разнообразие вариантов проявления плацентарной недостаточности, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее нарушение той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы «мать – плацента – плод». В связи с этим всегда будет актуальным изучение вопросов этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии данной патологии гестации.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, этиопатогенез, система «мать – плацента – плод», диагностика, клиника, терапия.

### PLACENTAL INSUFFICIENCY – PROBLEMS OF ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, CLINIC AND TREATMENT

*Zainalova Sitoramokh A.*, obstetrician-gynecologist, Municipal Polyclinic No 5 “Women's Health Clinic”; postgraduate student, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: sitorachahak@mail.ru.

*Sinchikhin Sergei P.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: doc\_sinchihin@rambler.ru.

*Stepanyan Lusine V.*, Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, Regional Perinatal center, “Aleksandro-Mariinsky regional clinical hospital”, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 25-32-61, e-mail: lus-s84@mail.ru.

Placental insufficiency is a symptom complex with various disturbances in the placenta, fetus due to various diseases and obstetric complications. Variety of manifestations of placental insufficiency, the frequency and severity of complications for the pregnant woman and fetus, the prevailing disturbance of one or another function of the placenta depend on duration of gestation, strength, duration and effects of damaging factors, as well as stage of development of the fetus and placenta, degree of manifestation of compensatory-adaptive capabilities of the system “mother – placenta – fetus”. Therefore the study of problems of etiopathogenesis, diagnostics, clinic and treatment of this disease gestation are always relevant.

**Key words:** placental insufficiency, etiopathogenesis, mother-placenta-fetus, diagnostics, clinic, treatment.

Плацентарная недостаточность (ПН) является одной из актуальных проблем современного акушерства и перинатологии. Она включена в Международную статистическую классификацию бо-

лезней, травм и причин смертности как основной диагноз патологического состояния плода и новорожденного – X пересмотр, шифр 762.2 [1, 8, 16, 27, 28, 35].

По данным различных мировых литературных источников, плацентарная недостаточность в популяции встречается в 30–45 %, а среди беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом до 75 % [8, 16, 28, 29, 35].

Осложнения беременности, такие, как гестоз, привычное невынашивание беременности, внутриутробная инфекция, а также экстрагенитальные заболевания, сопровождаются в той или иной степени ПН. Данное патологическое состояние приводит к развитию гипотрофии и гипоксии плода, кроме этого, является одной из основных причин антенатальной гибели плода [15, 18, 19, 28, 34].

По мнению ведущих акушеров-гинекологов России [8, 15], фетоплацентарная недостаточность представляет собой клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, и является результатом сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма [15, 20].

Это осложнение гестационного процесса сопровождается снижением способности плаценты адекватно поддерживать обмен между организмами матери и плода, нарушается ее транспортная, трофическая, эндокринная и метаболическая функции. В основе формирования ПН лежат нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов организма беременной женщины и плаценты, сопровождающиеся циркулярными расстройствами и нарушениями микроциркуляции [3, 8, 15, 30, 41, 43].

В этиологии ПН невозможно выделить ведущий или единственный компонент, чаще это бывает сочетание нескольких факторов, то есть данное патологическое состояние имеет мультифакториальную природу. Среди причин, предрасполагающих и отягощающих ПН, рассматривают возраст матери (моложе 18 и старше 30 лет), вредные привычки (курение, алкоголь, наркомания), неблагоприятную экологическую среду. Предрасполагают к развитию ПН прием различных лекарственных препаратов и различная соматическая патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, тяжелая форма железодефицитной анемии), отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование, перинатальные потери), осложненное течение настоящей беременности (угрожающий выкидыш, гестоз, кровотечение), пороки развития матки, аномалия развития плаценты и пуповины [4, 18, 19, 30, 39, 41, 43].

Ведущим патогенетическим фактором ПН являются изменения в сосудистой системе матери: спазм сосудов, нарушение микроциркуляции, изменения в системе гемостаза вплоть до развития ДВС-синдрома. Нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК) характеризуется уменьшением притока крови к плаценте или затрудненным венозным оттоком при повышенном тоне миометрия или отеком синдрома, кроме того, эти нарушения могут возникнуть при инфарктах, частичной отслойке или отеке плаценты. Дефекты капиллярного кровотока в ворсинах хориона обусловлены неполноценностью созревания ворсин, внутриутробным инфицированием и тератогенными факторами. Исследования последних лет показали, что недостаточная инвазия трофобласта в спиральные артерии матки не может адекватно снабдить кровью быстро растущий плод и плаценту и, таким образом, является одним из факторов, приводящих к формированию ПН и гипотрофии плода [3, 19, 21, 31, 40]. Реологические нарушения, приводящие к снижению скорости кровотока в межворсинчатом пространстве, приводят к тромбообразованию, повышению отложения фибрина в структурных элементах плаценты, нарушению процессов микроциркуляции в связи с повышенным поступлением в кровотоки тканевого тромбопластина и усилением агрегации форменных элементов крови. У плода в сосудах пуповины повышается вязкость крови, возникает тромбоцитопения, гиперфибриногенемия, повышается способность эритроцитов к деформации, что приводит к ухудшению газообмена и снижению плода продуктами питания [30, 32].

Нарушение МПК сопровождается изменением метаболизма, в том числе и на клеточном уровне. В клетках плаценты увеличивается синтез нуклеиновых кислот и белка, накапливаются лизофосфатиды, что связано с увеличением активности фосфалипаз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и проницаемости клеточных мембран, уменьшается содержание гликогена в материнской и плодовой частях плаценты [2, 3, 20, 27, 37, 38].

Активность ферментов изменяется в зависимости от степени поражения плаценты, в начале процесса повышается их активность, а затем происходит ее угнетение. Большими компенсаторными возможностями обладают центральные участки плаценты [20, 32].

Существует прямая зависимость метаболических реакций от уровня нарушения МПК. При снижении скорости кровотока в спиральных артериях уменьшается количество гамма-аминомасляной кислоты, активность лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы и увеличивается

активность ЩФ. Замедление кровотока в межворсинчатом пространстве приводит к умеренному повышению ферментативной активности, в то время как снижение кровотока во всех звеньях маточно-плацентарного бассейна приводит к чрезвычайно высокой активности ферментов и свидетельствует о напряжении компенсаторных возможностей плаценты [2, 3, 30].

Одновременно с этим в тканях плаценты значительно уменьшается содержание липидов и усиливается перекисное окисление липидов. Накопление в клетках токсических продуктов перекисного окисления липидов приводит к изменению структурно-функциональных свойств мембран вплоть до дегградации структур и нарушения их проницаемости. Кроме того, повреждаются белки клеточных мембран, вследствие чего развивается ферментативная и гормональная недостаточность плаценты. Нарушения липидного и белкового обмена существенно изменяют иммунные реакции, синтез гормонов и простагландинов. Несмотря на одинаковые клинические проявления, первичное звено в патогенезе ПН определяется этиологическим фактором [30].

Основными клиническими проявлениями выраженной ПН являются гипотрофия и хроническая гипоксия плода [15, 38].

Принимая во внимание многофакторную природу ПН, большое значение приобретает комплексная диагностика с уточнением ведущих факторов патогенеза и степени сохранности резервных возможностей фетоплацентарной системы [15, 17, 27, 38].

На основании клинико-морфологической картины выделяют первичную и вторичную ПН. Первичная ПН возникает в ранние сроки беременности при формировании плаценты (имплантация, эмбриогенез, плацентация) под влиянием различных неблагоприятных факторов (генетические, эндокринологические, инфекционные и т.д.). Анатомически это проявляется изменениями в строении, расположении в матке и прикреплении плаценты, а также дефектами васкуляризации и нарушениями созревания ворсинок хориона. Первичная ПН сопровождается врожденные пороки развития и неразвивающуюся беременность. Клинически это проявляется симптомами угрожающего или самопроизвольного выкидыша в ранние сроки беременности [20, 27, 38, 40, 43].

Вторичная ПН развивается во второй половине беременности на фоне уже сформировавшейся плаценты и возникших осложнений гестационного процесса [27, 37].

По клиническому течению различают острую и хроническую ПН. Острая ПН сопровождается нарушением МПК, возникающим при обширных инфарктах и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы, в результате чего происходит антенатальная гибель плода и прерывание беременности [9, 17, 29].

Гистологическая картина острой ПН характеризуется распространенными циркуляторными нарушениями в децидуальной оболочке и в межворсинчатом пространстве в виде кровоизлияний, тромбов и свежих инфарктов. Со стороны сосудов плода наблюдается резкая гиперемия и кровоизлияния в строму ворсин [2, 40, 43].

Хроническая ПН возникает в результате нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов в сочетании с циркуляторными расстройствами в МПК и нарушением агрегации тромбоцитов. Возникновению хронической ПН способствует нарушение созревания плаценты, которое может проявиться преждевременным созреванием или замедлением развития хориона. Отдельной формой является диссоциированное нарушение развития плаценты, характеризующееся сочетанием признаков своевременного, преждевременного и замедленного созревания плаценты [17, 27].

В зависимости от состояния компенсаторно-приспособительных реакций различают относительную и абсолютную ПН. Относительная ПН сопровождается сохранением компенсаторных реакций в плаценте, при этом наряду с дистрофическими нарушениями в ней в синцитиях обнаруживают признаки компенсации (увеличение числа митохондрий, большое количество рибосом, увеличение числа резорбционных ворсин, капилляров терминальных ворсин, функционирующих синцитиальных узелков). При этой форме ПН беременность может закончиться своевременными родами и рождением здорового ребенка, однако при неблагоприятной акушерской ситуации возможно отставание в развитии плода и ухудшения его состояния во время беременности и родов [38].

Наиболее тяжелой формой ПН является абсолютная, которая возникает на фоне выраженной незрелости плаценты и нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов. Острые циркуляторные расстройства, характерные для данной формы, ведут к ухудшению МПК и прогрессированию ПН. Беременность протекает с явлениями угрозы прерывания, формируется гипотрофия плода, сопровождающаяся разной степенью выраженности гипоксией. При этой форме ПН существует высокий риск антенатальной гибели плода [4, 20, 38].

В диагностике ПН применяются биофизические и биохимические методы. Важное место в ди-

агностике принадлежит ультразвуковому исследованию (УЗИ) плода и плаценты, которое позволяет проводить динамическую фетометрию, определяя при этом темп роста плода, и детально исследовать плаценту, ее структуру, толщину, локализацию и степень зрелости. Кроме того, оценивают количество и состояние околоплодных вод [10, 17, 25, 41].

Биофизический профиль включает в себя изучение сердечной деятельности плода, его двигательной, дыхательной активности, мышечного тонуса, количества околоплодных вод, степени зрелости плаценты. Диагностическая ценность биофизического профиля определяется сочетанием в нем маркеров острого нарушения жизнедеятельности плода и хронического внутриутробного страдания. При острой гипоксии угнетаются в первую очередь дыхательные движения, затем двигательная активность и мышечный тонус. Это объясняется различной чувствительностью к гипоксии областей мозга, из которых исходят нервные импульсы, вызывающие биофизическую активность плода [10, 36, 43].

Допплерометрия является ценным методом в изучении кровообращения в системе «мать – плацента – плод». В основе этого метода лежит изменение частоты испускаемых ультразвуковых волн при их отражении от движущейся крови. Исследование кровотока производят в грудном отделе нисходящей части аорты, пупочной вене, внутренней сонной артерии плода, в артерии пуповины и маточной артерии. Для гипотрофии плода характерно повышение периферической сосудистой резистентности во всех звеньях системы «мать – плацента – плод», о чем свидетельствует снижение диастолической компоненты кровотока и повышение систол-диастолического отношения в маточных артериях. Первичным звеном гемодинамических нарушений является изменение МПК. По мере прогрессирования ПН появляются признаки декомпенсации сердечной деятельности плода, выражающиеся в снижении максимальной скорости кровотока через все клапаны сердца и появлении функциональной недостаточности трикуспидального клапана. При гипотрофии плода пульсационный индекс в аорте выше, что обусловлено повышением периферического сопротивления сосудистого русла и плодовой части плаценты. Нулевое или отрицательное значение диастолической компоненты кровотока в пупочной артерии свидетельствует о критическом состоянии плода, эти изменения появляются раньше, чем в аорте, и требуют экстренного родоразрешения. Появление критических показателей в плодово-плацентарной гемодинамике находится в прямой зависимости от тяжести заболевания и не зависит от его формы [25, 27, 36, 43].

Кардиотокографическое (КТГ) изучение сердечной деятельности плода позволяет оценить его состояние. При анализе КТГ необходимо учитывать гестационный возраст плода, так как с прогрессированием беременности увеличивается вариабельность частоты сердечного ритма и числа акцелераций [10, 26, 43].

Биохимическая диагностика нарушений функции ФПС осуществляется путем определения соответствующих параметров в биологических жидкостях организма матери и плода [17].

Для диагностики и прогнозирования ПН в 60–80 гг. XX в. большое внимание уделяли исследованию биохимических маркеров фетоплацентарной системы в крови беременной (эстриол, плацентарный лактоген, специфический белок беременности –  $\beta$ 1-гликопротеид) [12, 13, 24]. Однако последние исследования показали широкий диапазон индивидуальных колебаний и различную prognostическую точность данных биохимических показателей. Поэтому однократное определение уровня маркеров фетоплацентарной системы в настоящее время считается малоинформативным. Эти исследования следует проводить в динамике и в комплексе с другими методами [12, 24].

В последние годы стали разрабатываться способы диагностики нарушения функции фетоплацентарного комплекса, основанные на новых биохимических методах исследования [12, 13, 24]. Так, К.В. Шагель и соавторы (2002), Н.Г. Павлова и соавторы (2004), О.А. Пустотина (2006) предлагают рассматривать отклонения концентрации  $\alpha$ -фетопропротеина в крови беременных от уровня гестационной нормы в качестве маркера дисфункции плаценты в сочетании с аномалией развития плода и (или) его внутриутробного инфицирования [12, 13, 24, 30].

В то же время зарубежные исследователи сообщают, что использование  $\alpha$ -фетопропротеина в качестве единственного белкового маркера снижает эффективность биохимического скрининга более чем в 3 раза [30, 31].

И.И. Крукиер и соавторы (2010) разработали способ диагностики задержки роста плода при фетоплацентарной недостаточности, заключающийся в том, что у беременной в сроки 16–19 недель в амниотической жидкости методом капиллярного электрофореза определяют содержание аргинина и пролина. Рассчитывают коэффициент их отношения и при величине коэффициента, равной 3,2 и выше, диагностируют задержку роста плода. Использование заявленного способа позволяет повысить точность диагностики задержки роста плода [8].

А.В. Орлов и соавторы (2003) создали способ прогнозирования задержки внутриутробного развития плода. В сыворотке крови беременной определяют содержание инсулиноподобного фактора и сосудисто-эндотелиального фактора роста, рассчитывают коэффициент их отношения и при величине коэффициента, равного 28,5 и ниже, диагностируют задержку роста плода [11].

Таким образом, имеющиеся данные указывают на перспективность использования современных иммунохимических исследований с целью разработки новых способов диагностики и прогноза нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса.

Лечение ПН должно быть комплексным, направленным на купирование патологического процесса и устранение нарушений ФПС. Лучшие результаты лечения в отношении роста плода наблюдаются при его раннем начале – во втором триместре беременности (с 20 недель гестации), терапия, проводимая после 35 недели гестационного периода, может улучшить состояние плода, но не оказывает влияние на его рост [4, 38, 42].

Беременной с ПН рекомендован щадящий режим с обязательным дневным сном, а также соблюдение диеты, содержащей большое количество белка в виде мясных и рыбных продуктов, молока и творога, овощей и фруктов [18, 33, 38].

Важной в лечении является психотерапия. Известно, что среди беременных тревожные или депрессивные нарушения, а также ипохондрические расстройства встречаются чаще, чем у небеременных женщин. Вместе с тем исследований, посвященных влиянию психотерапии на изменение психологического состояния у беременных, в доступной литературе не наблюдается [38].

Основными направлениями лечения ПН являются воздействия, направленные на улучшение МПК и микроциркуляции, нормализацию газообмена в системе «мать – плацента – плод», улучшение метаболической функции плаценты, восстановление нарушенной функции клеточных мембран. Лечение начинают с устранения или уменьшения отрицательного воздействия на структуру и функцию плаценты, осложнений беременности и экстрагенитальных заболеваний [6, 7, 21, 38]. Применяемые медикаментозные средства можно условно разделить на следующие группы:

- спазмолитические средства: но-шпа, папаверин, теоникол, эуфиллин;
- антиагреганты (курантил, трентал) и антикоагулянты (гепарин и его низкомолекулярные фракции);
- препараты, влияющие на реологические свойства крови: реополигюкин и декстраны;
- препараты, нормализующие тонус миометрия и воздействующие на сосудистый компонент:  $\beta$ -адреномиметики (партусистен, бриканил, гинипрал);
- средства, нормализующие метаболические процессы и участвующие в газообмене тканей: актовегин, эссенцеале, кокарбоксилаза, рибоксин, панангин, метионин, растворы аминокислот;
- витамины: Е, С, группы В, фолиевая кислота, рутин, Магне В6;
- препараты железа (по показаниям).

Из немедикаментозных воздействий в различных сочетаниях используются электрорелаксация матки, акупунктура, электрофорез магнием, ультразвук на область почек, чрезкожная нервная стимуляция, дециметровые волны, гипербарическая оксигенация, плазмоферез и др. [1, 5, 9, 14, 22, 23, 38].

Таким образом, ранняя диагностика ПН и профилактическое лечение беременных из групп риска по развитию синдрома задержки развития плода позволяет предупредить декомпенсированные формы маточно-плацентарной дисфункции и довести беременность до благополучного исхода.

### Список литературы

1. Афанасьева, Н. В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н. В. Афанасьева, А. Н. Стрижаков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
2. Воинов, В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез / В. А. Воинов. – М. : Эскулап, 2002. – 270 с.
3. Городницкая, Е. Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложнений беременности / Е. Э. Городницкая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 20–24.
4. Грачева, О. Н. Дисплазия соединительной ткани – профилактика гестационных осложнений / О. Н. Грачева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 40–46.
5. Зарубина, Е. Н. Современные подходы к лечению хронической фетоплацентарной недостаточности / Е. Н. Зарубина, О. А. Бермишева, А. А. Смирнова // Проблемы репродукции. – 2000. – № 5. – С. 16–18.
6. Змызгова, А. В. Клинические аспекты озонотерапии / А. В. Змызгова; под ред. А. В. Змызговой, В. А. Максимова. – М. : Медицина, 2003. – 288 с.

7. Кошелева, Н. Г. Профилактическое применение Магне-В6 у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающим невынашиванием беременности / Н. Г. Кошелева, Е. В. Никологорская // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 3–6.
8. Крукиер, И. И. Пат. № 2425379 Рос. Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01) Способ диагностики задержки роста плода / И. И. Крукиер, Т. А. Погорелова, В. В. Авруцкая, Е. В. Нарезная, А. А. Никашина, Н. А. Друккер, А. Т. Лигидова; патентообладатели Федеральное Государственное Учреждение Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии и Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – № 2010111831/15; заявл. 26.03.2010, опубл. 27.07.2011. Бюл. № 21.
9. Кулаков, В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция : руководство для врачей / В. И. Кулаков, Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник. – СПб. : Специальная литература, 2004. – 494 с.
10. Медведев, М. В. Трехмерная эхография в акушерстве / М. В. Медведев. – М. : Реал Тайм, 2007. – 168 с.
11. Орлов, А. В. Пат. № 2246733 Рос. Федерация, МПК G01N 33/74 (2006.01) Способ прогнозирования задержки внутриутробного развития плода / А. В. Орлов, И. И. Крукиер, И. В. Маркарян, Н. А. Друккер, Т. Н. Погорелова, Э. Ю. Мелконов; патентообладатель Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии МЗ. – № 2003116361/15; заявл. 02.06.2003, опубл. 20.02.2005. Бюл. № 5.
12. Павлова, Н. Г. Повышенное содержание альфа-фетопротеина или хорионического гонадотропина в крови беременных во II триместре как маркер плацентарной недостаточности / Н. Г. Павлова, А. В. Гагарина, Т. К. Кашеева // Пренатальная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 175–180.
13. Пустотина, О. А. Альфа-фетопротеин: значение в развитии беременности и прогнозирования осложнений у новорожденного / О. А. Пустотина // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 15–17.
14. Рогожина, И. Е. Перспективы применения нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении фетоплацентарной недостаточности (обзор литературы) / И. Е. Рогожина, Г. Е. Махова, Е. В. Проданова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 543–549.
15. Сергеева, В. А. Синдром фетального воспалительного ответа / В. А. Сергеева // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 62–70.
16. Серов, В. Н. Плацентарная недостаточность / В. Н. Серов // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 17–20.
17. Сидорова, И. С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : МИА, 2005. – 296 с.
18. Стрижаков, А. Н. Роль ангиогенных факторов роста в генезе плацентарной недостаточности на фоне гестоза / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, С. П. Налбандян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 11. – С. 5–10.
19. Стрижаков, А. Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 5–15.
20. Сухих, Г. Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих, Е. М. Вихляева, Л. В. Ванько, З. С. Ходжаева, А. В. Шуршалина, А. М. Холин // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 3–7.
21. Торшин, И. Ю. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / И. Ю. Торшин, К. В. Рудаков, Н. К. Тетруашвили, О. А. Громова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 67–71.
22. Федорова, Т. А. Медицинский озон : применение в акушерстве и гинекологии / Т. А. Федорова, Н. В. Орджоникидзе, С. Ж. Данелян // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. – 2004. – № 3. – С. 9–12.
23. Чайка, В. К. Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве и гинекологии : методические рекомендации / В. К. Чайка. – Донецк, 2004. – 65 с.
24. Шмагель, К. В. Влияние подавления активности циклооксигеназы на изменение пролиферативного ответа лимфоцитов беременных в зависимости от уровня митогена и факторов сыворотки / К. В. Шмагель, С. В. Ширшев, В. А. Черешнев // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 228–232.
25. Юдина, Е. В. Допплерография : время подвести итоги / Е. В. Юдина // Пренатальная диагностика. – 2002. – № 1 (3). – С. 171–179.
26. Amato, N. A. Placental insufficiency and intrauterine growth retardation / N. A. Amato, G. Maruotti, G. Scillitani, L. Lombardi, F. Pietropaolo // Minerva Ginecol. – 2007. – Vol. 59, № 4. – P. 357–367.
27. Aranyosi, J. Practical aspects of Doppler sonography in obstetrics / J. Aranyosi, J. Zatik, A. Jakab, T. Kovács, B. Csapó, B. Juhász // Orv. Hetil. – 2003. – Vol. 144, № 34. – P. 1683–1686.
28. Baptiste-Roberts, K. Maternal risk factors for abnormal placental growth : the national collaborative perinatal project / K. Baptiste-Roberts, C. M. Salafia, W. K. Nicholson, A. Duggan, N. Y. Wang, F. L. Brancati // BMC Pregnancy Childbirth. – 2008. – № 23. – P. 8–44.
29. Baschat, A. A. Fetal responses to placental insufficiency : an update / A. A. Baschat // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 111. – P. 1031–1041.

30. Cetin, I. Intrauterine growth restriction : implications for placental metabolism and transport / I. Cetin, G. Alvino // *Placenta*. – 2009. – № 30 (A). – P. 77–82.
31. Clerici, G. Monitoring of antepartum and intrapartum fetal hypoxemia: pathophysiological basis and available techniques / G. Clerici, R. Luzietti, G. C. Di Renzo // *Biol. Neonate*. – 2001. – Vol. 79, № 3/4. – P. 246–253.
32. Chou, A. K. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome : a 10-year experience in one medical center / A. K. Chou, S. C. Hsieh, Y. N. Su, S. F. Jeng, C. Y. Chen, H. C. Chou, P. N. Tsao, W. S. Hsieh // *Pediatr. Neonatol.* – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 143–146.
33. Costa, S. L. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies : is earlier better? / S. L. Costa, L. Proctor, J. M. Dodd, M. Toal, N. Okun, J. A. Johnson, R. Windrim, J. C. Kingdom // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29, №12. – P. 1034–1040.
34. Gagnon, R. Placental insufficiency and its consequences / R. Gagnon // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 110, № 1. – P. 99–107.
35. Garite, T. J. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates / T. J. Garite, R. Clark, J. A. Thorp // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191, № 2. – P. 481–487.
36. Gudmundsson, S. Doppler velocimetry in the evaluation of fetal hypoxia / S. Gudmundsson, M. Dubiel // *J. Perinat. Med.* – 2001. – Vol. 29, № 5. – P. 399–407.
37. Haram, K. Intrauterine growth restriction / K. Haram, E. Softeland, R. Bukowski // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2006. – Vol. 93, № 1. – P. 5–12.
38. Hui, L. Diagnosis and management of fetal growth restriction : the role of fetal therapy / L. Hui, D. Challis // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 139–158.
39. Mandruzzato, G. Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato, A. Antsaklis, F. Botet, F. A. Chervenak, F. Figueras, A. Grunebaum, B. Puerto, D. Skupski, M. Stanojevic // *J. Perinat. Med.* – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 277–281.
40. Neerhof, M. G. The fetal response to chronic placental insufficiency / M. G. Neerhof, L. G. Thaete // *Semin. Perinatol.* – 2008. – Vol. 32. – P. 201–205.
41. Ong, S. Angeogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies / S. Ong, G. Lash, P. N. Baker // *J. Baillieres Best Pract. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 6. – P. 969–1049.
42. Rizzo, G. Intrauterine growth restriction : diagnosis and management / G. Rizzo, D. Arduini // *Minerva Gynecol.* – 2009. – Vol. 61, № 5. – P. 411–420.
43. Ruano, R. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia / R. Ruano, M. C. Aubry, B. Barthe, D. Mitanchez, Y. Dumez, A. Benachi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 1720–1728.

## References

1. Afanaseva N. V., Strizhakov A. N. Ishody beremennosti i rodov pri fetoplacentalnoj nedostatochnosti razlichnoj stepeni tjazhesti [Outcomes of pregnancy and childbirth with placental insufficiency of varying severity]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2004, vol. 3, no. 2, pp. 7–13.
2. Voinov V. A. *Efferentnaja terapija. Membrannyj plazmaferез* [Extracorporeal blood purification therapy. Membrane plasmapheresis]. Moscow, Jeskulap [Eskulap], 2002, 270 p.
3. Gorodnitskaya E. E. Rol' narushenij obmena folatov i gomocisteina v razvitii oslozhnenij beremennosti [The role of metabolic disorders of folates and homocysteine in the development of complications of pregnancy]. *Rosssijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Herald of an obstetrician gynaecologist], 2010, vol. 10, no. 4, pp. 20–24.
4. Gracheva O. N. Displazija soedinitel'noj tkani – profilaktika gestacionnyh oslozhnenij [Connective tissue dysplasia - prevention of gestational complications]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2010, vol. 9, no. 3, pp. 40–46.
5. Zarubina E. N., Bermisheva O. A., Smirnova A. A. Sovremennye podhody k lecheniju hronicheskoj fetoplacentalnoj nedostatochnosti [The modern approaches to the treatment of chronic placental insufficiency]. *Problemy reprodukcii* [Problems of reproduction], 2000, no. 5, pp. 16–18.
6. Zmyzgova A. V., Maksimova V. A. *Klinicheskie aspekty ozonoterapii* [Clinical aspects of ozone therapy]. Ed. A. V. Zmyzgova, V. A. Maksimova. Moscow, Medicine, 2003, 288 p.
7. Kosheleva N. G., Nikologorskaya E. V. Profilakticheskoe primenenie Magne-B6 u beremennyh zhenshin s arterial'noj gipertenziej i ozhireniem, stradajushhim nevnashivaniem beremennosti [Prophylactic use of Magne-B6 for pregnant women with hypertension and adiposity, suffering from habitual miscarriage]. *Ginekologija* [Gynecology], 2010, vol. 12, no. 3, pp. 3–6.
8. Krukier I. I., Pogorelova T. A., Avrutsкая V. V., Narezhnaya E. V., Nikashina A. A., Drukker N. A., Ligidova A. T. *Sposob diagnostiki zaderzhki rosta ploda* [Diagnostic technique for fetus growth inhibition]. RF patent, no. 2425379, 2010.
9. Kulakov V. I., Ordzhonikidze N. V., Tyutyunnik V. L. *Placental'naja nedostatochnost' i infekcija. Rukovodstvo dlja vrachej* [Placental insufficiency and infection. Guidance for doctors]. St. Petersburg, Spets. Lit. [Special Literature], 2004, 494 p.

10. Medvedev M. V. *Trehmernaja jehografija v akusherstve* [Three-dimensional sonography in obstetrics]. Moscow, Real Time, 2007, 168 p.
11. Orlov A. V., Kruki I. I., Markaryan I. V., Drukker N. A., Pogorelova T. N., Melkonov E. Yu. *Sposob prognozirovanija zaderzhki vnutriutrobnogo razvitija ploda* [Method for predicting the intrauterine growth restriction]. RF patent, no. 2246733, 2005.
12. Pavlova N. G., Gagarina A. V., Kashcheeva T. K. Povyshennoe sodержanie al'fa-fetoproteina ili horionicheskogo gonadotropina v krvi beremennyh vo II trimestre kak marker placentarnoj nedostatochnosti [High levels of alpha-fetoprotein or chorionic gonadotropin in the blood of pregnant women in the II trimester as a marker of placental insufficiency]. *Prenatal'naja diagnostika* [Prenatal diagnosis], 2004, no. 3, pp. 175–180.
13. Pustotina, O. A. Al'fa-fetoprotein: znachenie v razvitii beremennosti i prognozirovanija oslozhnenij u novorozhdenogo [Alpha-fetoprotein: importance in the development and prediction of pregnancy complications in the newborn]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and Gynecology], 2006, no. 3, pp. 15–17.
14. Rogozhina I. E., Makhova G. E., Prodanova E. V. Perspektivy primeneniya normobaricheskoj interval'noj gipoksicheskoj trenirovki v lechenii fetoplacentalnoj nedostatochnosti (obzor literatury) [Prospects of application of normobaric hypoxic interval training in the treatment of placental insufficiency (literature review)]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2010, vol. 6, no. 3, pp. 543–549.
15. Sergeeva V. A. Sindrom fetal'nogo vospalitel'nogo otveta [Fetal inflammatory response syndrome]. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii* [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2009, vol. 8, no. 6, pp. 62–70.
16. Serov V. N. Placental'naja nedostatochnost' [Placental insufficiency]. *Trudnyj pacient* [Difficult patient], 2005, vol. 3, no. 2, pp. 17–20.
17. Sidorova I. S., Makarov I. O. *Kliniko-diagnosticheskie aspekty fetoplacentalnoj nedostatochnosti* [Clinical and diagnostic aspects of placental insufficiency]. Moscow, MIA, 2005, 296 p.
18. Strizhakov A. N., Ignatko I. V., Nalbandyan S. P. Rol' angiogenykh faktorov rosta v geneze placentalnoj nedostatochnosti na fone gestoza [The role of angiogenic growth factors in the genesis of placental insufficiency on the background of gestosis]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2011, vol. 10, no. 11, pp. 5–10.
19. Strizhakov A. N., Ignatko I. V. Sovremennye metody ocenki sostojaniya materi i ploda pri beremennosti vysokogo riska [Modern methods for assessing the condition of mother and fetus during high risk pregnancy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2009, vol. 8, no. 2, pp. 5–15.
20. Sukhikh G. T., Vihlyaeva E. M., Vanko L. V., Hodzhaeva Z. S., Shurshalina A. V., Holin A. M. Jendotelial'naja disfunkcija v geneze perinatal'noj patologii [Endothelial dysfunction in the genesis of perinatal pathology]. *Akusherstvo i ginekologija* [Obstetrics and Gynecology], 2008, no. 5, pp. 3–7.
21. Torshin I. Yu., Rudakov K. V., Tetrushvili N. K., Gromova O. A. Magnij, piridoksin i trombofilija beremennyh: molekulyarnye mehanizmy i dokazatel'naja medicina [Magnesium, pyridoxine and thrombophilia in pregnancy: molecular mechanisms and evidence-based medicine]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian Herald of Obstetrician], 2010, no. 4, pp. 67–71.
22. Fedorova T. A., Ordzhonikidze N. V., Danelyan S. Zh. Medicinskij ozon: Primenenie v akusherstve i ginekologii [Medical ozone: Application in obstetrics and gynecology]. *Zhurnal rossijskogo obshhestva akusherov-ginekologov* [Journal of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists], 2004, no. 3, pp. 9–12.
23. Chaika V. K. *Jekstrakorporal'nye metody gemokorrekcii v akusherstve i ginekologii: metodicheskie rekomendacii* [Extracorporeal blood correction methods in obstetrics and gynecology: methodological recommendations]. Donetsk, 2004, 65 p.
24. Shmagel K. V., Shirshov S. V., Chereshev V. A. Vlijanie podavlenija aktivnosti ciklooksigenazy na izmenenie proliferativnogo otveta limfocitov beremennyh v zavisimosti ot urovnja mitogena i faktorov syvorotki [Effect of suppression of cyclooxygenase activity to change the proliferative response of lymphocytes in pregnant women depending on the level of mitogen and factors of serum]. *Immunologija* [Immunology], 2002, no. 4, pp. 228–232.
25. Yudina E. V. Dopplerografija: vremja podvesti itogi [Doppler sonography: time to summarize]. *Prenatal'naja diagnostika* [Prenatal diagnosis], 2002, no. 1(3), pp. 171–179.
26. Amato N.A., Maruotti G., Scillitani G., Lombardi L., Pietropaolo F. Placental insufficiency and intrauterine growth retardation. *Minerva Ginecol.*, 2007, vol. 59, no. 4, pp. 357–367.
27. Aranyosi J., Zatik J., Jakab A., Kovács T., Csapó B., Juhász B. Practical aspects of Doppler sonography in obstetrics. *Orv. Hetil.*, 2003, vol. 144, no. 34, pp. 1683–1686.
28. Baptiste-Roberts K., Salafia C. M., Nicholson W. K., Duggan A., Wang N. Y., Brancati F. L. Maternal risk factors for abnormal placental growth: the national collaborative perinatal project. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2008, no. 23, pp. 8–44.
29. Baschat A. A. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, vol. 111, pp. 1031–1041.
30. Cetin I., Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. *Placenta*, 2009, no. 30 (A), pp. 77–82.

31. Clerici G., Luzietti R., Di Renzo G. C. Monitoring of antepartum and intrapartum fetal hypoxemia: pathophysiological basis and available techniques. *Biol. Neonate*, 2001, vol. 79, no. 3/4, pp. 246–253.
32. Chou A. K., Hsieh S. C., Su Y. N., Jeng S. F., Chen C. Y., Chou H. C., Tsao P. N., Hsieh W. S. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center / A. K. Chou. *Pediatr. Neonatol.*, 2009, vol. 50, no. 4, pp. 143–146.
33. Costa S. L., Proctor L., Dodd J. M., Toal M., Okun N., Johnson J. A., Windrim R., Kingdom J. C. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta*, 2008, vol. 29, no. 12, pp. 1034–1040.
34. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2003, vol. 110, no. 1. – pp. 99–107.
35. Garite T. J., Clark R., Thorp J. A. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, vol. 191, no. 2, pp. 481–487.
36. Gudmundsson S., Dubiel M. Doppler velocimetry in the evaluation of fetal hypoxia. *J. Perinat. Med.*, 2001, vol. 29, no. 5, pp. 399–407.
37. Haram K., Softeland E., Bukowski R. Intrauterine growth restriction. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2006, vol. 93, no. 1, pp. 5–12.
38. Hui L., Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2008, vol. 22, no. 1, pp. 139–158.
39. Mandruzzato G., Antsaklis A., Botet F., Chervenak F.A., Figueras F., Grunebaum A., Puerto B., Skupski D., Stanojevic M. Intrauterine restriction (IUGR). *J. Perinat. Med.*, 2008, vol. 36, no. 4, pp. 277–281.
40. Neerhof M.G., Thaete L.G. The fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin. Perinatol.*, 2008, vol. 32, pp. 201–205.
41. Ong S., Lash G., Baker P. N. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies. *J. Baillieres Best Pract. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2000, vol. 14, no. 6, pp. 969–1049.
42. Rizzo G., Arduini D. Intrauterine growth restriction: diagnosis and management. *Minerva Ginecol.*, 2009, vol. 61, no. 5, pp. 411–420.
43. Ruano R., Aubry M. C., Barthe B., Mitanchez D., Dumez Y., Benachi A. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, vol. 195, pp. 1720–1728.

УДК 616.717.43-089  
© Е.Н. Набиев, 2014

## **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ**

*Набиев Ергали Нугуманович*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии, АО «Медицинский Университет Астана», Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Сары-Арка, д. 33, тел. : (8-7172) 200-788, e-mail: 6365ej@mail.ru.

Переломы и перелома-вывихи проксимального отдела плечевой кости наиболее часто наблюдаются у лиц пожилого и старческого возраста. Основным фактором роста их частоты является сенильный остеопороз. У больных молодого возраста данные повреждения являются результатом высокоэнергетической травмы.

Приведен обзор литературных источников по оперативному лечению больных с переломами проксимального отдела плечевой кости, который показал разноречивость мнений, широкий разброс во взглядах у специалистов при выборе оптимальной тактики оперативного лечения больных различных возрастных групп. Различного рода осложнения, наблюдаемые в послеоперационном периоде, свидетельствуют о неудовлетворительных результатах лечения больных с переломами проксимального отдела плечевой кости. Все вышесказанное указывает на необходимость дальнейшей оптимизации методов хирургической коррекции переломов данной локализации.

**Ключевые слова:** плечевая кость, переломы проксимального отдела плечевой кости, остеосинтез, блокирующий остеосинтез, эндопротез плечевого сустава.

## **CONTEMPORARY VIEWS ON OPERATIONAL TREATMENT OF PROXIMAL HUMERUS FRACTURES**

*Nabiev Yergali N.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, JSC “Astana Medical University”, 33 Sary-Arka St., Astana, 010000, Kazakhstan, tel: (8-7172) 200-788, e-mail: 6365ej@mail.ru.

Fractures and fracture-dislocations of the proximal humerus are the most common in elderly and senile patients. The main factor in the growth of their frequency is senile osteoporosis. In young patients this type of injuries is the result of high-energy trauma.

This article presents a literature review on surgical treatment of patients with proximal humerus fractures. The review showed divergent opinions, dispersed opinions of specialists when choosing optimal tactics for surgical treatment of patients in different age groups. Various complications observed in the postoperative period once again showed poor results of treatment of patients with proximal humerus fractures. All of the above mentioned facts indicate the need for further optimization of surgical correction of this type of fractures.

**Key words:** *humerus bone, proximal humerus fractures, osteosynthesis, locking osteosynthesis, endoprosthesis of shoulder joint.*

Переломы проксимального отдела плечевой кости, по данным литературных источников, составляют от 3 до 5 % всех переломов костей опорно-двигательного аппарата человека [1, 16], среди переломов плечевой кости – 45–80 % случаев [4] и наиболее часто встречаются у лиц пожилого и старческого возраста [26]. Среди таких травм самыми тяжелыми повреждениями считаются переломо-вывихи плечевой кости [16]. По данным И.О. Панкова [8], переломо-вывихи встречаются в 14,5 %.

Переломы проксимального отдела плечевой кости являются не только медицинской, но и социальной проблемой и по значимости стоят на втором месте после переломов шейки бедренной кости [1].

Консервативное лечение нестабильных, многофрагментных переломов проксимального отдела плечевой кости в большинстве случаев приводит к неудовлетворительным результатам [20]. Такие переломы требуют открытой репозиции и стабильной фиксации [10, 30].

Весь спектр методов оперативного лечения переломов проксимального отдела плечевой кости, используемый травматологами в настоящее время, можно разделить на четыре группы:

- открытая репозиция и остеосинтез различными конструкциями, шовным материалом, либо костными трансплантатами;
- закрытая репозиция, малоинвазивный остеосинтез спицами, блокирующими гвоздями;
- чрескостный остеосинтез аппаратами различной конструкции;
- эндопротезирование плечевого сустава.

Сторонники первой группы оперативного метода лечения рекомендуют открытую репозицию костных отломков и стабильную фиксацию их с помощью Т- либо Г-образных пластин, полутрубчатых пластин, пластин с угловой стабильностью винтов, спиц, проволоки, винтов, штифтов, скобой с памятью формы из никелида титана, костных трансплантатов, шовного материала и т.д. [5, 16, 21, 22, 30].

В странах СНГ и зарубежья специалистами широко применяются Т- и L-образные пластины и многие считают их методами выбора. В. Kristiansen и соавторы [15] при использовании Т-образной пластины у больных отмечали в 62 % случаях хорошие и удовлетворительные результаты, в 12,5 % случаях наблюдали инфекционные осложнения, в 15,6 % – импиджмент-синдром и в 12,5 % развилась асептический некроз головки плечевой кости. Случаев несращения авторы не отмечали.

На основе многолетнего опыта работы Е.Ш. Ломтатидзе и соавторы пришли к заключению о том, что использование пластин и винтов для остеосинтеза двухфрагментных переломов у пациентов молодого возраста с нормальной минеральной плотностью костной ткани позволяет получить отличные и хорошие результаты. Наличие остеопении у больных в возрасте старше 60 лет, а также сложный характер перелома отрицательно влияют на исходы остеосинтеза проксимального отдела плечевой кости пластинами и винтами. По мнению авторов, при оперативном лечении больных пожилого возраста с переломами проксимального отдела плечевой кости хирургическая тактика должна заключаться в выборе наиболее щадящего и одновременно надежного метода фиксации [4].

С.А. Линник с соавторами для стабильного остеосинтеза четырехфрагментных переломов использовали конструкцию, разработанную на основе пластины АО (Международная Ассоциация Остеосинтеза АО / ASIF), отличающейся от последних наличием рейки и шилообразного выступа. По сообщению авторов, данная пластина отвечает всем требованиям современного остеосинтеза [3].

Несмотря на вышеизложенные преимущества накостных пластин, им присущи такие недостатки, как нестабильность, импиджмент-синдром и развитие асептического некроза головки плечевой кости [25, 27].

G.A. Wanner и соавторы [29] использовали Т-образную пластину у 71 больного, при этом у 7 из

них наблюдали разного характера осложнения: асептический некроз головки плечевой кости, вторичное смещение отломков, адгезивный капсулит, импиджмент-синдром, которые в последующем потребовали повторных операций.

A.J. Wijgman и соавторы [30] наблюдали у 37 % больных развитие асептического некроза головки плечевой кости после открытой репозиции и остеосинтеза T-образной пластиной по методике АО.

О высоком риске развития асептического некроза головки после открытой репозиции отломков (из-за повреждения окружающих мягкотканых образований) сообщили M.J. Tingart и соавторы [28].

При переломах на фоне остеопороза у пожилых больных остеосинтез известными пластинами не всегда обеспечивает стабильную фиксацию. Поэтому у данной категории больных целесообразно использование LSP и LPHP – пластин с угловой стабильностью винтов [13, 17]. Винты, имеющие резьбовую головку, фиксируются в отверстиях пластин и обеспечивают дополнительную стабильность, неся в себе принципы чрескостного остеосинтеза.

G.J. Haidukewych [11] считает, что при блокировании винтов в пластине угол между винтом и пластиной будет жестко фиксирован, таким образом, пластины с угловой стабильностью имеют механическое преимущество в случае переломов с оскольчатый метафизом, особенно в случаях, когда нет достаточного контакта между отломками.

Ряд исследователей у больных с выраженным остеопорозом применяет костный цемент [16].

Многие ученые отдают предпочтение закрытому малоинвазивному остеосинтезу спицами [1, 14, 26], который характеризуется отсутствием нарушения кровообращения в зоне перелома, малым риском развития асептического некроза головки плеча, редким развитием ложного сустава.

A.Ф. Лазарев и соавторы [1] для фиксации костных отломков использовали U-образно изогнутые спицы, производя закрытый остеосинтез переломов проксимального отдела плечевой кости. Для проведения спиц авторы наносили небольшие насечки на коже плеча, затем тонким сверлом просверливали отверстия в плечевой кости и в кость вводили U-образно изогнутые спицы в головку плеча. Авторы доказали наличие упругого напряжения спицы, равной 5–10Н, и считают этот метод фиксации оптимальным при остеопорозе. Исследователи полагают, что представленный способ лечения универсален для всех типов переломов, за исключением перелома-вывихов головки плеча.

S.A. Qidwai под рентгенконтролем предварительно на ортопедическом столе производил репозицию костных отломков и через точку на 1,5 см выше локтевой ямки закрытым способом вводил интрамедуллярно в диафиз плечевой кости несколько спиц. Автор у 92,7 % больных добился положительного результата, у одного больного наблюдал развитие асептического некроза головки и у 6 больных развитие контрактуры в локтевом суставе [24].

Наряду с преимуществами закрытого остеосинтеза спицами многие специалисты сообщают о таких недостатках, как нестабильность остеосинтеза, сложность выполнения операции в техническом плане, необходимость специального инструментария для операции, риск повреждения сосудисто-нервных образований, миграция и невозможность проведения ранней разработки движений в плечевом суставе из-за нестабильного синтеза [12, 26].

По мнению M.J. Tingart и соавторов [28], закрытая репозиция с фиксацией спицами очень часто ведет к вторичному смещению фрагментов. J.D. Keener и соавторы [14] отмечают высокую вероятность миграции спиц при остеосинтезе спицами.

При лечении нестабильных переломов проксимального отдела плечевой кости многие исследователи широко использовали интрамедуллярный остеосинтез. При этом одни авторы штифт вводили в плечевую кость со стороны головки, другие – со стороны диафиза. Однако штифты не всегда обеспечивают ротационную стабильность и в результате подвержены миграции [25].

В последние десятилетия за рубежом и в нашей стране широко используется закрытый блокирующий интрамедуллярный остеосинтез [18, 25], по мнению авторов, он является оптимальным методом фиксации при остеопоротических переломах. Многие специалисты блокирующий остеосинтез использовали в качестве малоинвазивного и малотравматичного метода. Однако и ему присущ ряд недостатков: метод оптимален скорее при диафизарных переломах, чем при метафизарных, наличие импиджмент-синдрома и ротационной нестабильности сдерживает его широкое применение при оперативном лечении переломов проксимального отдела плечевой кости.

В России и странах ближнего зарубежья широко внедрен метод чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Сторонники использования чрескостного компрессионно-диастракторного остеосинтеза к преимуществам метода относят малую травматичность, возможность закрытой репозиции костных отломков и стабильной фиксации их на срок, необходимый для сращения, функционального ведения

больных. Кроме того, метод не вызывает нарушения кровообращения в области перелома [2, 8]. Методика остеосинтеза достаточно освещена в известных литературных источниках.

Несмотря на отмеченные преимущества методики Илизарова, специалисты отмечают техническую сложность операции, создание неудобства для пациента, высокий риск повреждения крупных сосудисто-нервных образований, опасность развития гнойно-воспалительных осложнений вокруг спиц аппарата [6, 17].

Одним из вариантов оперативного метода лечения переломов проксимального конца плечевой кости является чрескостная фиксация костных отломков шовным материалом. К преимуществам данной методики исследователи относят отсутствие последствий использования металлических конструкции, а именно – не используется металлоконструкция, не повреждается вращательная манжета плеча и др. [21, 22].

При многофрагментных переломах проксимального отдела у пожилых пациентов с остеопорозной костью, переломами-вывихах, расколах головки, импрессионных переломах головки, а также при развитии асептического некроза головки плеча исследователи рекомендуют эндопротезирование плечевого сустава [19, 23].

А.Е. Лоскутов с соавторами [5] пишет о целесообразности эндопротезирования плечевого сустава при тяжелых контрактурах плечевого сустава, в то же время указывая на противоречивость данных об отдаленных результатах эндопротезирования.

В.А. Шильников и соавторы [9] использовали способ субхондрального эндопротезирования, при этом у 96 % больных получен хороший результат. Тем не менее, авторы перечисляют такие осложнения первичного эндопротезирования, как инфекция, смещение протеза, перипротезные переломы, повреждения нервов, гетеротопические оссификаты.

Д.В. Ненашев с соавторами провели ретроспективный анализ 97 случаев эндопротезирования плечевого сустава у пациентов за последние 10 лет и сообщают, что ими получено 32 % хороших и удовлетворительных результатов и 68 % неудовлетворительных. Неудовлетворительные результаты авторы связывают с миграцией винтов и развитием субакромиального импиджмента [7].

В травматологической практике наряду с эндопротезированием использовались резекции головки плечевой кости, особенно при оскольчатых переломах головки плечевой кости и перелома-вывихе. Однако при резекции головки плечевой кости значительно нарушается биомеханика плечевого сустава, поэтому в настоящее время в травматологии она не применяется.

Лечение переломов и перелома-вывихов данной локализации усложняется тем, что короткий проксимальный фрагмент плечевой кости очень трудно удержать в неподвижном состоянии на весь срок сращения переломов. Кроме того, при лечении около- и внутрисуставных переломов, как правило, требуется стабильная фиксация костных отломков и ранняя разработка движения в плечевом суставе. Одновременно решить две задачи возможно при использовании для остеосинтеза плечевой кости более современных и усовершенствованных металлоконструкций.

Резюмируя вышесказанное, нужно отметить, что при лечении переломов проксимального отдела плечевой кости со смещением костных отломков, остеосинтез на сегодня является методом выбора. Стабильно выполненный остеосинтез современными конструкциями обеспечивает раннее функциональное лечение, что очень важно для лечения около- и внутрисуставных переломов. Вышеизложенные недостатки имеющихся металлоконструкций для остеосинтеза переломов проксимального отдела плечевой кости указывают на необходимость дальнейшей оптимизации методов хирургической коррекции переломов данной локализации.

### **Список литературы**

1. Лазарев, А. Ф. Остеосинтез при переломах шейки плечевой кости у больных пожилого возраста / А. Ф. Лазарев, Э. И. Соход // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2003. – № 3. – С. 57–61.
2. Ли, А. Д. Руководство по чрескостному компрессионно-дистракционному остеосинтезу / А. Д. Ли, Р. С. Баширов. – Томск : Красное знамя, 2002. – 307 с.
3. Линник, С. А. Пластина для хирургического лечения четырехфрагментных переломов проксимального отдела плечевой кости / С. А. Линник, М. М. Ранков, С. Г. Парфеев, О. В. Щеглов, А. В. Бойченко // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 2. – С. 137–140.
4. Ломтатидзе, Е. Ш. Анализ функциональных результатов внутреннего остеосинтеза при переломах проксимального отдела плечевой кости / Е. Ш. Ломтатидзе, В. Е. Ломтатидзе, С. В. Поцудейко, Е. А. Торопов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2003. – № 3. – С. 62–67.

5. Лоскутов, А. Е. Дифференцированные походы к оперативному лечению больных с повреждениями проксимального отдела плечевой кости / А. Е. Лоскутов, В. Н. Томилини, В. Б. Макаров // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2007. – № 1. – С. 33–38.
6. Макарова, С. И. Лечение переломов проксимального отдела плечевой кости : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. И. Макарова. – Нижний Новгород, 2007. – 19 с.
7. Ненашев, Д. В. Анализ отдаленных результатов эндопротезирования плечевого сустава / Д. В. Ненашев, А. П. Варфоломеев, С. В. Майков // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 2. – С. 71–77.
8. Панков, И. О. Чрескостный остеосинтез аппаратами внешней фиксации при лечении переломовывихов плечевой кости / И. О. Панков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 23–25.
9. Шильников, В. А. Субхондральное эндопротезирование при переломах проксимального отдела плечевой кости / В. А. Шильников, А. В. Войтович, В. А. Неверов, Д. В. Ненашев, А. Б. Байбародов, А. В. Ярмишко // Травматология и ортопедия России. – 2002. – № 1. – С. 47–49.
10. Fric, V. Unreamed locking intramedullary nailing of humeral fractures – basic evaluation of a patient group / V. Fric, P. Pazdirek, J. Bartonicek // Acta Chir. orthop. traumatol. Cech. – 2001. – Vol. 68, № 6. – P. 345–356.
11. Haidukewych, G. J. Innovations in locking plate technology / G. J. Haidukewych // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 205–212.
12. Kamineni, S. Anatomical considerations for percutaneous proximal humeral fracture fixation / S. Kamineni, H. Ankem, S. Sanghavi // Injury. – 2004. – Vol. 35, № 11. – P. 1133–1136.
13. Kaukakis, A. Open factures of proximal humerus fractures using the PHILOS plate : early experience / A. Kaukakis, C. D. Apostolou, T. Taneja, D. S. Korres, A. Amini // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2006. – Vol. 442. – P. 115–120.
14. Keener, J. D. Outcomes after percutaneous reduction and fixation of proximal humeral fractures / J. D. Keener, B. O. Parsons, E. L. Flatow, K. Rogers, G. R. Williams, L. M. Galatz // J. Shoulder Elbow Surg. – 2007. – Vol. 16, № 3. – P. 330–338.
15. Kristiansen, B. Transcutaneous reduction and external fixation of displaced fractures of the proximal humerus. A controlled clinical trial / B. Kristiansen, H. Kofoed // J. Bone Joint Surg. Br. – 2002. – Vol. 70, № 5. – P. 821–824.
16. Kwon, B. K. Biomechanical evaluation of proximal humeral fracture fixation supplemented with zalcium phosphatcement / B. K. Kwon, D. J. Goertzen, P. J. O'Brien, H. M. Broekhuysse, T. R. Oxland // J. Bone Joint Surg. Am. – 2002 – Vol. 84-A, № 6. – P. 951–960.
17. Lungershausen, W. Locking Plate Osteozintheziz for Fractures of the Proximal Homeric / W. Lungershausen, O. Bach, C. O. Lorenz // Pediatric Orthop. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 208–214.
18. Mathiass, H. H. Immobilization and Drackbelastung in ihrer Wirkuni auf die galenke / H. H. Mathiass, J. Glupe // Arch. Orthop. Unfallchir. – 2000. – Vol. 66, № 4. – P. 380–396.
19. Mighell, M. A. Outcomes of hemiarthroplasty for fractures of the proximal humerus / M. A. Mighel, G. P. Kolm, C. A. Collinge, M. A. Frankle // J. Shoulder. Elbow. Surg. – 2003. – Vol. 12, № 6. – P. 569–577.
20. Nalla, R. K. Aspects of in vitro fatigue in human cortical bone : time and cycle dependent crack growth / R. K. Nalla, J. J. Kruzic, J. H. Kinney, R. O. Ritchie // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, № 14. – P. 2183–2195.
21. Panagopoulos, A. M. Valgus impacted proximal humeral fractures and their blood supply after transosseous suturing / A. M. Panagopoulos, P. Dimakopoulos, M. Tyllianakis, D. Karnabatidis, D. Siablis, A. X. Papadopoulos, E. Lambiris, P. Kraniotis, G. Sakellaropoulos // Int. Orthop. – 2004. – Vol. 28, № 6. – P. 333–337.
22. Park, M. C. Two-part and three-part fractures of the proximal humerus treated with suture fixation / M. C. Park, A. M. Murthi, N. S. Roth, T. A. Blaine, W. N. Levine, L. U. Bigliani // J. Orthop. Trauma. – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 319–325.
23. Qian, Q. R. Proximal humeral fractures treated with arthroplasty / Q. R. Qian, H. S. Wu, W. J. Zhou, X. H. Li, Y. L. Wu // Chin. J. Traumatol. – 2005. – Vol. 8, № 5. – P. 283–288.
24. Qidwai, S. A. Treatment of proximal humeral fractures by intramedullar Kirschner wires / S. A. Qidwai // J. Trauma. – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 1090–1095.
25. Robinson, C. M. Treatment of anterior fracture-dislocations of the proximal humerus by open reduction and internal fixation / C. M. Robinson, L. A. Khan, M. A. Akhtar // J. Bone Joint Surg. Br. – 2006. – Vol. 88, № 4. – P. 502–508.
26. Rowles, D. J. Percutaneous pinning of the proximal part of the humerus. An anatomic study / D. J. Rowles, J. E. McGrory // J. Bone Joint Surg. Am. – 2001. – Vol. 83-A, № 11. – P. 1695–1699.
27. Sporer, S. M. The geographic incidens and treatment variation of common fractures of elderly patients / S. M. Sporer, J. N. Weinstein, K. J. Koval // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2006. – Vol. 14, № 4. – P. 246–255.
28. Tingart, M. J. The cortical thickness of the proximal humerus diaphysis predicts bone mineral density of the proximal humerus / M. J. Tingart, M. Apreleva, D. von Stechow, D. Zurakowski, J. J. Warner // J. Bone Joint. Surg. Br. – 2003. – Vol. 85-B, № 4. – P. 611–617.
29. Wanner, G. A. Internal fixation of displaced proximal humeral fractures with two one-third tubular plates / G. A. Wanner, E. Wanner-Schmid, J. Romero // J. Trauma. – 2003. – Vol. 54, № 3 – P. 536–544.

30. Wijgman, A. J. Open reduction and internal fixation of three and four-part fractures of the proximal part of the humerus / A. J. Wijgman, W. Roolker, T. W. Patt, E. L. Raaymakers, R. K. Marti // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002. – Vol. 84-A, № 11. – P. 1919–1925.

### References

1. Lazarev A. F., Solod E. I. Osteosynthes pri perelomah sheiki plechevoi kosti u bolnyh pozhilogo vozrasta [Osteosynthesis at fractures of a neck of a humerus bone in elderly patients]. *Vestnik traumatologii, ortopedii im. N.N. Priorova* [Bulletin of traumatology and orthopedics n.a. N.N.Priorova], 2003, no. 3, pp. 57–61.
2. Li A. D., Bashirov R. S. *Rukovodstvo po chreskostno kompressionno- distraktsionnomu osteosynthesu* [Guidelines for transosseous compression distraction osteosynthesis]. Tomsk, Krasnoe znamya, 2002, 307 p.
3. Linnik S. A., Rankov M. M., Parfeev S. G., Shcheglov O. V., Boychenko A. V. Plastina dlya hirurghicheskogo lecheniya chetyrehfragmentnyh perelomov proksimal'nogo otdela plechevoi kosti [Plate for surgical treatment four-fragmental fractures of the proximal humerus]. *Traumotologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia], 2011, no. 2, pp. 137–140.
4. Lomtadidze E. Sh., Lomtadidze V. E., Potsuleyko S. V., Toropov E. A. Analiz funktsional'nyh rezultatov vnutrennego osteosinteza pri perelomah proksimal'nogo otdela plechvoi kosti [The analysis of functional results of an internal osteosynthesis in case of proximal humerus fractures]. *Vestnik traumatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* [Bulletin of traumatology and orthopedics n.a. N.N.Priorova], 2003, no. 3, pp. 62–67.
5. Loskutov A. E., Tomilin V. N., Makarov V. B. Differencirovannye pohody k operativnomu lecheniyu bol'nyh s povrezhdeniyami proksimal'nogo otdela plechevoi kosti [Different approaches to surgical treatment of patients with damages of proximal humerus]. *Ortopediya, traumatologiya i protezirovanie* [Orthopaedics, traumatology and prosthetics], 2007, no. 1, pp. 33–38.
6. Makarova S. I. *Lechenie perelomov proksimal'nogo otdela plechevoi kosti. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Treatment of proximal humerus fractures. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Nizhny Novgorod, 2007, 19 p.
7. Nenashev D. V., Varfolomeev A. P., Maykov S. V. Analiz otdalennyh rezultatov endoprotezirovaniya plechevogo sustava [Analysis of the remote results of endoprosthesis replacement of shoulder joint]. *Traumotologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia], 2012, no. 2, pp. 71–77.
8. Pankov I. O. Chreskostnyi osteosintesi apparatami vneshnei fiksatsii pri lechenii perelomo-vyvihov plechevoi kosti [Transosseous osteosynthesis by means of devices of external fixing in case of treatment fracture-dislocation of humerus]. *Vestnik traumatologii i ortopedii im. N.N. Priorova* [Bulletin of traumatology and orthopedics n.a. N.N.Priorova], 2002, no. 4, pp. 23–25.
9. Shilnikov V. A., Voytovich A. V., Neverov V. A., Nenashev D. V., Baybarodov A. B., Yarmilko A. V. Subhondral'noe endoprotezirovanie pri perelomah proksimal'nogo otdela plechevoi kosti [Subchondral endoprosthesis replacement in case of proximal humerus fractures]. *Traumotologiya i Ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia], 2002, no 1, pp. 47–49.
10. Fric V., Pazdirek P., Bartonicek J. Unreamed locking intramedullary nailing of humeral fractures – basic evaluation of a patient group. *Acta Chir. orthop. traumatol. Cech.*, 2001, vol. 68, no. 6, pp. 345–356.
11. Haidukewych G. J. Innovations in locking plate technology. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2004, vol. 12, no. 4, pp. 205–212.
12. Kamineni S., Ankem H., Sanghavi S. Anatomical considerations for percutaneous proximal humeral fracture fixation. *Injury*, 2004, vol. 35, no. 11, pp. 1133–1136.
13. Koukakis A., Apostolou C. D., Taneja T., Korres D. S., Amini A. Open fractures of proximal humerus fractures using the PHILOS plate: early experience. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2006, vol. 442, pp. 115–120.
14. Keener J. D., Parsons B. O., Flatow E. L., Rogers K., Williams G. R., Galatz L. M. Outcomes after percutaneous reduction and fixation of proximal humeral fractures. *J. Shoulder Elbow Surg.*, 2007, vol. 16, no. 3, pp. 330–338.
15. Kristiansen B., Kofoed H. Transcutaneous reduction and external fixation of displaced fractures of the proximal humerus. A controlled clinical trial. *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 2002, vol. 70, no. 5, pp. 821–824.
16. Kwon B. K., Goertzen D. J., O'Brien P. J., Broekhuysen H. M., Oxland T. R. Biomechanical evaluation of proximal humeral fracture fixation supplemented with zalcium phosphatcement. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2002, vol. 84-A, no. 6, pp. 951–960.
17. Lungershausen W., Bach O., Lorenz C. O. Locking Plate Osteosynthese für Fractures of the Proximal Humerus. *Pediatric Orthop.*, 2003, vol. 23, no. 2, pp. 208–214.
18. Mathiass H. H., Glupe J. Immobilization and Drackbelastung in ihrer Wirkuni auf die galenke. *Arch. Orthop. Unfallchir.*, 2000, vol. 66, no. 4, pp. 380–396.
19. Mighell M. A., Kolm G. P., Collinge C. A., Frankle M. A. Outcomes of hemiarthroplasty for fractures of the proximal humerus. *J. Shoulder. Elbow. Surg.*, 2003, vol. 12, no. 6. pp. 569–577.
20. Nalla R. K., Kruzic J. J., Kinney J. H., Ritchie R. O. Aspects of in vitro fatigue in human cortical bone: time and cycle dependent crack growth. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, no. 14, pp. 2183–2195.

21. Panagopoulos A. M., Dimakopoulos P., Tyllianakis M., Karnabatidis D., Siablis D., Papadopoulos A. X., Lambiris E., Kraniotis P., Sakellaropoulos G. Valgus impacted proximal humeral fractures and their blood supply after transosseous suturing. *Int. Orthop.*, 2004, vol. 28, no. 6, pp. 333–337.
22. Park M. C., Murthi A. M., Roth N. S., Blaine T. A., Levine W. N., Bigliani L. U. Two-part and three-part fractures of the proximal humerus treated with suture fixation. *J. Orthop. Trauma*, 2003, vol. 17, no. 5, pp. 319–325.
23. Qian Q. R., Wu H. S., Zhou W. J., Li X. H., Wu Y. L. Proximal humeral fractures treated with arthroplasty. *Chin. J. Traumatol.*, 2005, vol. 8, no. 5, pp. 283–288.
24. Qidwai S.A. Treatment of proximal humeral fractures by intramedullar Kirschner wires. *J. Trauma*, 2001, vol. 50, no. 6, pp. 1090–1095.
25. Robinson C. M., Khan L. A., Akhtar M. A. Treatment of anterior fracture-dislocations of the proximal humerus by open reduction and internal fixation. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2006, vol. 88, no. 4, pp. 502–508.
26. Rowles D. J., McGrory J. E. Percutaneous pinning of the proximal part of the humerus. An anatomic study. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2001, vol. 83-A, no. 11, pp. 1695–1699.
27. Sporer S. M., Weinstein J. N., Koval K. J. The geographic incidens and treatment variation of common fractures of elderly patients. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2006, vol. 14, no. 4, pp. 246–255.
28. Tingart M. J., Apreleva M., von Stechow D., Zurakowski D., Warner J. J. The cortical thickness of the proximal humerus diaphysis predicts bone mineral density of the proximal humerus. *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 2003, vol. 85-B, no. 4, pp. 611–617.
29. Wanner G. A., Wanner-Schmid E., Romero J., Hersche O., von Smekal A., Trentz O., Ertel W Internal fixation of displaced proximal humeral fractures with two one-third tubular plates. *J. Trauma*, 2003, vol. 54, no. 3, pp. 536–544.
30. Wijgman A. J., Roolker W., Patt T. W., Raaymakers E. L., Marti R. K. Open reduction and internal fixation of three and four-part fractures of the proximal part of the humerus. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2002, vol. 84-A, no. 11, pp. 1919–1925.

УДК 616.8: 616-009.24

© Л.В. Шалькевич, О.А. Львова, 2014

## **К ВОПРОСУ О НОВЫХ ДЕФИНИЦИЯХ ЭПИЛЕПСИИ**

**Шалькевич Леонид Валентинович**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской неврологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, тел. : +375-17-233-55-22, e-mail: leoshal@yahoo.com.

**Львова Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии детского возраста и неонатологии, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, тел. : (343) 372-32-59, e-mail: olvova@bk.ru.

Рассмотрены новые, измененные критерии постановки и снятия диагноза: эпилепсия, изложенные в отчете специальной Комиссии Международной противоэпилептической Лиги (2014 г.), по отношению к предыдущей редакции 2005 года. В новой версии документа расширена трактовка диагноза: эпилепсия в случае однократного приступа с высокой вероятностью (более 60 %) развития второго, в определение эпилепсии добавлены рефлекторные приступы. Впервые введено понятие эпилепсии в фазе разрешения для обозначения состояния отсутствия припадков при достижении длительной ремиссии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, однократный припадок, дефиниции.

## **NEW APPROACHES TO THE DEFINITION OF EPILEPSY**

**Shalkevich Leonid V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 3 Brovki St. Bldg. 3, Minsk, 220013, Republic of Belarus, tel: +375-17-233-55-22, e-mail: leoshal@yahoo.com.

**Lvova Olga A.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Ural State Medical University, 3 Repina St., Yekaterinburg, 620219, Russia, tel: (343) 372-32-59, e-mail: olvova@bk.ru.

The new changed criteria of epilepsy diagnosis and removing (according to the Special report of the Commission of the International League, 2014) were discussed towards the previous one (2005). The new version of the document

highlights and amplifies the interpretation of epilepsy in the case of single attack with high probability of (60 %) development of the second one; added the definition of reflex epilepsy attacks. The notion of resolved epilepsy for the state of absent attack in long-term remission was brought for the first time.

**Key words:** *epilepsy, single attack, definition.*

Эпилепсия – это хроническое заболевание центральной нервной системы, в основе которого лежит патологическая активность нейронов головного мозга. Гиперсинхронные разряды приводят к генерации эпилептических припадков, которые представляют собой различные нарушения двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций. Значимость эпилепсии определяется выраженной стигматизацией пациентов и неизбежно приводит к нейробиологическим, когнитивным, психологическим и социальным последствиям [6]. В большинстве случаев болезнь клинически проявляется повторными непровоцируемыми припадками, хотя в последние годы к ней стали относить и ряд эпилептических состояний с продолженной эпилептиформной активностью на энцефалограмме без пароксизмальных проявлений [2, 15].

Сказанное предполагает, что клинически эпилепсия может быть диагностирована при наличии не менее двух неспровоцированных припадков с промежутком между ними более 24 часов. Традиционно эпилепсия рассматривается в виде сборной группы нозологий с общим патогенезом и трактуется, скорее, как расстройство или группа расстройств, а не заболевание. Термин «расстройство» подразумевает функциональное отклонение от нормы, достаточно кратковременное, тогда как термин «заболевание» представляет собой более серьезное и длительное нарушение нормального функционирования. Не так давно Международная Лига по борьбе с эпилепсией (ILAE) и Международное Бюро по эпилепсии (IBE) пришли к соглашению, что эпилепсию все же стоит считать заболеванием. Соответственно, вопрос о назначении противоэпилептической терапии также решался по факту развития второго припадка и констатации диагноза: эпилепсия.

Однако эти базовые понятия в силу своей достаточно узкой и однозначной трактовки вызывали определенные затруднения в практической деятельности врача-невролога. Так, развитие одного припадков на фоне опухоли головного мозга предполагает, что приступ не будет единичным, и речь идет о симптоматической эпилепсии независимо от числа приступов с необходимостью назначения плановой противоэпилептической терапии даже при наличии единичного пароксизмального эпизода. То же касается и доброкачественной эпилепсии с центрально-височными пиками, когда по одному припадку и характерным электроэнцефалографическим данным можно диагностировать эпилепсию с достаточно ясным прогнозом и определенной тактикой назначения лечения. Приступы при фотопароксизмальной эпилепсии вызываются ритмичными вспышками света, что противоречит понятию эпилепсии как болезни с непровоцируемыми припадками, и она все равно подлежит наблюдению и терапии по всем принципам ведения этого заболевания.

Другой проблемой является вопрос снятия диагноза. Перед врачами – неврологами и эпилептологами – на определенном этапе наблюдения за больным неизбежно возникают следующие вопросы: какой период наблюдения без приступов может считаться безопасным с точки зрения вероятности возникновения рецидива? Имеет ли значение, что период ремиссии протекает на фоне медикаментозной терапии или без нее? Когда можно утверждать, что пациент излечился, и он здоров с точки зрения не только медицинской, но и социальной и/или юридической, ведь эпилепсия сопровождается большими ограничениями по многим аспектам – получению водительских прав, допуска к определенным видам работ и т.д.

С учетом вышеизложенных и многих других вопросов Международной противоэпилептической Лигой было принято решение об изменении основных дефиниций эпилепсии в сторону их большей практической применимости. Итогом работы специальной Комиссии стали новые рекомендации, опубликованные в журнале *Epilepsia* в 2014 г. [13]. Согласно им, диагноз эпилепсии может быть выставлен в трех ситуациях:

- 1) развитие не менее двух неспровоцированных припадков, случившихся с временным промежутком более 24 часов между ними;
- 2) развитие одного неспровоцированного или рефлекторного приступа с вероятностью повторения близкого к общему риску рецидива (не менее 60 %) после двух неспровоцированных приступов, случившихся на протяжении 10 лет;
- 3) диагностика эпилептического синдрома.

Согласно старой концепции определения эпилепсии, она была правомочна только с точки зре-

ния первой позиции. Изменения коснулись понятия рефлекторности – теперь эпилептические приступы с особыми видами провокации также определяются как эпилепсия, поскольку являются результатом хронической патологии головного мозга с тенденцией к повторной судорожной реакции в ответ на такие стимулы [7].

Развитие именно неспровоцированных судорог очень важно для прогноза, и в то же время понятия этиологии и провоцирующих факторов не синонимичны. Припадок, который развился вследствие действия какого-либо фактора, временно понижающего судорожный порог на фоне нормально функционирующего головного мозга, представляет собой спровоцированный припадок, что соответствует терминам «реактивные судороги» или «острые симптоматические судороги», и не будет эквивалентным диагнозу: эпилепсия [1]. Судороги в остром периоде черепно-мозговой травмы или энцефалита будут примером именно такого состояния. Опухоль головного мозга, имеющая в клинической картине судорожный синдром, уже не может рассматриваться в качестве преходящего состояния, а припадки трактуют как симптоматическую эпилепсию.

В то же время отсутствие или наличие спровоцированности не является абсолютным критерием, поскольку быть полностью уверенным, что отсутствовала или наличествовала провокация нельзя. Провокация припадка у человека с исходно нормально функционирующим головным мозгом не приведет к болезни, а у индивидуума с предрасположенностью к эпилепсии запустит самостоятельный патологический процесс. Так, судорожные приступы на повышение температуры тела могут выступить как проявление общемозговой симптоматики при экстрацеребральных заболеваниях, а могут быть результатом эпилептогенной реакции мозга в ответ на любую провокацию, в данном случае – на факт инфекции и/или гипертермии. В первом случае это будут фебрильные приступы, во втором – начало эпилепсии, хотя проявления будут идентичны и по внешним проявлениям, и по предполагаемому провоцирующему фактору.

Вид первого припадка является маркером патологического функционирования головного мозга и не определяет дальнейший характер течения эпилепсии. Так, даже в случае старта болезни с эпилептического статуса возможен благоприятный исход [4, 14].

Но наиболее важные изменения лежат в плоскости однократного припадка. Если ранее эпилепсия могла быть диагностирована только после второго приступа в жизни, то теперь для этого достаточно одного припадка при наличии определенных условий. После одного неспровоцированного припадка риск следующего составляет 40–52 % [3]. Существуют расчеты, что при наличии двух эпизодов неспровоцированных нефебрильных судорог шанс перенести еще один припадок в течение 4 лет составляет 73 % (95 % доверительный интервал в пределах 59–87 %), и при округлении это дает общий риск в 60–90 % [9]. Исходя из этого, решено полагать, что пороговая вероятность второго припадка, развившегося без провокации, будет аналогична третьему из вышеописанных условий, и при превышении риска более 60 % речь уже идет об эпилепсии даже при наличии всего одного эпизода в анамнезе.

К сожалению, в большинстве случаев однократных судорог уровень риска рецидива для конкретного пациента просчитать крайне сложно. Единичный припадок в сочетании с патологией головного мозга по данным нейровизуализации или же единичный припадок в сочетании с эпилептиформной активностью на ЭЭГ могут не давать однозначный ответ по критериям нового определения эпилепсии при попытке рассчитать вероятный процент рецидива. Исследования, проведенные на эту тему, в силу различных методологических подходов дают разный результат. Так, в работе Stroink и соавторов (1998) у детей с эпилептиформными паттернами на ЭЭГ риск повторного возникновения приступов в течение 2 лет после первого припадка был равен 71 %, а в исследовании, проведенном Shinnar и соавторами (1990), у детей с первым идиопатическим припадком и патологическими изменениями на ЭЭГ риск повторного возникновения в течение 3 лет составил 56 % [14, 16]. Что касается дополнительных факторов риска (вид первого припадка, наследственная отягощенность по эпилепсии и проч.), этот расчет вообще не может быть применен, поскольку нет достаточных данных о том, как сочетаются эти риски; решение по таким случаям должно приниматься только с учетом индивидуального подхода. Кроме того, на риск рецидива влияет временной фактор – чем больше времени прошло с момента последнего припадка, тем ниже вероятность его повторения [8].

Все это говорит о том, что исход однократного припадка не определен. Тем не менее, сложные подходы к расчету вероятности рецидива припадков, по мнению авторов новой концепции диагностики эпилепсии, не должны запутывать врача. В случае отсутствия четкой информации о риске рецидива он может пользоваться первым определением, в котором речь идет о двух неспровоцированных припадках.

Что касается третьей позиции – диагностики эпилептического синдрома, то он представляет собой комплекс признаков и симптомов, определяющих уникальное эпилептическое состояние, включающее в себя не только конкретный тип приступов [2]. Если имеются данные, однозначно свидетельствующие об эпилептическом синдроме, то это автоматически означает и диагноз эпилепсии, даже при низкой вероятности последующих эпизодов. Классическим примером может выступить доброкачественная эпилепсия с центрально-височными пиками или состояния, при которых клинически приступов может вообще не быть, как при синдроме Ландау-Клеффнера [15].

Еще одним нововведением Комиссии является термин «вероятная эпилепсия». Его предлагают использовать, когда диагноз эпилепсии остается неясным, несмотря на полноценный объем обследований, проведенных пациенту, и диагноз в равной мере нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть. Надо заметить, что это не окончательно утвержденная терминология, а рекомендованная дефиниция для удобства практического пользования.

Авторы новой концепции разделяют такие позиции, как диагностика эпилепсии и необходимость ее лечения. Предложены следующие варианты: а) противоэпилептическая терапия рекомендуется при отсутствии диагноза по новым критериям, б) антиэпилептические препараты при диагностике этого заболевания не назначаются. Решение о начале терапии должно приниматься индивидуально, в зависимости от соотношения пользы и вреда для пациента, мнения врача и желания пациента.

Другой важной проблемой является снятие диагноза эпилепсии. У больного может быть установлен диагноз при отсутствии приступов и лечения в течение десятилетий, а врачи редко берут на себя ответственность констатировать полное излечение от эпилепсии, разве что в случае некоторых детально изученных и четко очерченных электро-клинических синдромов (детская абсанс-эпилепсия или доброкачественная эпилепсия с центрально-височными пиками). Обычно рутинная практика ограничивалась констатацией факта ремиссии: клинической, электроэнцефалографической, медикаментозной или немедикаментозной, в том числе в результате успешно выполненных хирургических методов лечения.

И все же термин «ремиссия» обозначает только временное прекращение, а не отсутствие заболевания. В то время как термин «излечение» подразумевает, что риск последующих припадков будет не больше или равен по отношению к лицам, не страдающим эпилепсией. К сожалению, наличие в анамнезе эпилептических приступов не дает возможности достижения минимального риска, сопоставимого со здоровыми людьми. Исходя из этого, специальная Комиссия предложила термин «фаза разрешения» (англ. «resolved»). Эпилепсия в фазе разрешения в соответствии с новыми дефинициями означает, что у пациента ее больше нет, хотя это не гарантирует, что болезнь не возникнет вновь.

Ключевым моментом, характеризующим эпилепсию в фазе разрешения, является риск возникновения повторных припадков, который зависит от типа эпилепсии, возраста пациента, синдрома, этиологии, лечения и т.д. Известно, что риск рецидива неспровоцированных судорог со временем сокращается: после одного неспровоцированного припадков максимальная вероятность приходится на первые 2 года: от 80 до 90 % пациентов переносят повторный приступ именно в этот временной промежуток [8, 10, 12]. По результатам Национального исследования общеврачебной практики по эпилепсии в Великобритании, установлено, что уровни риска повторного возникновения припадков на протяжении трехлетнего периода наблюдения распределились следующим образом: 44 % рецидивов развились в срок от 6 до 12 месяцев отсутствия приступов; 32 % случаев – от 12 до 18 месяцев, и 17 % наблюдений – после 18 месяцев без припадков [8]. В более отдаленные периоды (после 5 лет) рецидивы становятся редкостью, а через 10 лет без антиконвульсантов ежегодный риск судорог считается минимальным [5, 11].

В итоге, мнение Комиссии склонилось к тому, что эпилепсия в фазе разрешения может быть определена у пациентов, имевших в прошлом возрастзависимый эпилептический синдром и находящихся в данный момент за пределами этого возраста; а также у пациентов с отсутствием приступов в течение последних 10 лет, из них не менее 5 лет – без приема противоэпилептических препаратов.

Таким образом, прежнее определение эпилепсии – наличие как минимум двух неспровоцированных припадков с промежутком между ними не менее 24 часов – было пересмотрено и расширено. В настоящее время эпилепсия может также быть диагностирована и после одного неспровоцированного эпизода судорог у пациентов с высокой вероятностью риска рецидива, и в случае повторяющихся рефлекторных приступов. Впервые введено понятие эпилепсии в фазе разрешения для имевших возрастзависимый эпилептический синдром и для больных с отсутствием приступов.

Дефиниции установления и снятия диагноза эпилепсии благодаря внесенным изменениям приобрели более конкретную практическую направленность. Тем не менее, новая трактовка этих опреде-

лений не является идеальной и требует дальнейшего усовершенствования по мере накопления опыта по их использованию в ежедневной деятельности врачей-неврологов и эпилептологов.

### Список литературы

1. Beghi, E. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure / E. Beghi, A. Carpio, L. Forsgren, D. C. Hesdorffer, K. Malmgren, J. W. Sander, T. Tomson, W. A. Hauser // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 671–675.
2. Berg, A. T. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009 / A. T. Berg, S. F. Berkovic, M. J. Brodie, J. Buchhalter, J. H. Cross, W. van Emde Boas, J. Engel, J. French, T. A. Glauser, G. W. Mathern, S. L. Moshé, D. Nordli, P. Plouin, I. E. Scheffer // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 676–685.
3. Berg, A. T. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review / A. T. Berg, S. Shinnar // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41, № 7. – P. 965–972.
4. Camfield, P. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy / P. Camfield, C. Camfield // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. e501–e506.
5. Chadwick, D. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group / D. Chadwick, J. Taylor, T. Johnson // *Epilepsia*. – 1996. – Vol. 37, № 11. – P. 1043–1050.
6. Fisher, R. S. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R. S. Fisher, W. V. E. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee, J. Engel // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 470–472.
7. Harding, G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy / G. Harding // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 433–438.
8. Hart, Y. M. National General Practice Study of Epilepsy : recurrence after a first seizure / Y. M. Hart, J. W. Sander, A. L. Johnson, S. D. Shorvon // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336, № 8726. – P. 1271–1274.
9. Hauser, W. A. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures / W. A. Hauser, S. S. Rich, J. R. Lee., J. F. Annegers, V. E. Anderson // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, № 7. – P. 429–434.
10. Lindsten, H. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure / H. Lindsten, H. Stenlund, L. Forsgren // *Epilepsia*. – 2001. – Vol. 42, № 8. – P. 1025–1030.
11. Lossius, M. I. Consequences of antiepileptic drug withdrawal : a randomized, double-blind study (Akershus Study) / M. I. Lossius, E. Hessen, P. Mowinckel, K. Stavem, J. Erikssen, P. Gulbrandsen, L. Gjerstad // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49, № 3. – P. 455–463.
12. Neligan, A. The epidemiology of the epilepsies / A. Neligan, W. A. Hauser, J. W. Sander // *Handb. Clin. Neurol.* – 2012. – Vol. 107. – P. 113–133.
13. Fisher, R. S. ILAE official report : a practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel Jr., L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, S. Wiebe // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 475–482.
14. Shinnar, S. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood : a prospective study / S. Shinnar, A. T. Berg, S. L. Moshe, M. Petix, J. Maytal, H. Kang, E. S. Goldensohn, W. A. Hauser // *Pediatrics*. – 1990. – Vol. 85, № 6. – P. 1076–1085.
15. Sinclair, D. B. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep / D. B. Sinclair, T. J. Snyder // *Pediatr. Neurol.* – 2005. – Vol. 32, № 5. – P. 300–306.
16. Stroink, H. The first unprovoked, untreated seizure in childhood : a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood / H. Stroink, O. F. Brouwer, W. F. Arts, A. T. Geerts, A. C. Peters, C. A. van Donselaar // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 64, № 5. – P. 595–600.

### References

1. Beghi E., Carpio A., Forsgren L., Hesdorffer D., Malmgren K., Sander J., Tomson T., Hauser W. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, no. 4, pp. 671–675.
2. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J., Buchhalter J., Cross J., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T., Mathern G., Moshé S., Nordli D., Plouin P., Scheffer I. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies, pp. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010, vol. 51, no. 4, pp. 676–685.
3. Berg A. T., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure – a quantitative review. *Neurology*, 1991, vol. 41, no. 7, pp. 965–972.
4. Camfield P., Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics*, 2012, vol. 130, no. 3, pp. e501–e506.

5. Chadwick D., Taylor J., Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996, vol. 37, no. 11, pp. 1043–1050.
6. Fisher R. S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, vol. 46, no. 4, pp. 470–472.
7. Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2004, vol. 57, pp. 433–438.
8. Hart Y. M., Sander J. W., Johnson A. L., Hart Y., Sander J., Johnson A., Shorvon S. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*, 1990, vol. 336, no. 8726, pp. 1271–1274.
9. Hauser W. A., Rich S. S., Lee J. R., Annegers J. F., Anderson V. E. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 338, no. 7, pp. 429–434.
10. Lindsten H., Stenlund H., Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia*, 2001, vol. 42, no. 8, pp. 1025–1030.
11. Lossius M. I., Hessen E., Mowinckel P., Stavem K., Erikssen J., Gulbrandsen P., Gjerstad L. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*, 2008, vol. 49, no. 3, pp. 455–463.
12. Neligan A., Hauser W. A., Sander J. W. The epidemiology of the epilepsies. *Handb. Clin. Neurol.*, 2012, vol. 107, pp. 113–133.
13. Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A., Bogacz A., Cross J. H., Elger C. E., Engel J. Jr, Forsgren L., French J. A., Glynn M., Hesdorffer D. C., Lee B. I., Mathern G. W., Moshe S. L., Perucca E., Scheffer I.E., Tomson T., Watanabe M., Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, vol. 55, no 4, pp. 475–482.
14. Shinnar S., Berg A. T., Moshe S. L., Petix M., Maytal J., Kang H., Goldensohn E. S., Hauser W. A. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics*, 1990, vol. 85, no. 6, pp. 1076–1085.
15. Sinclair D. B., Snyder T. J. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr. Neurol.*, 2005, vol. 32, № 5, pp. 300–306.
16. Stroink H., Brouwer O. F., Arts W. F., Geerts A. T., Peters A. C., van Donselaar C. A. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998, vol. 64, no. 5, pp. 595–600.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.1-005-053.8:613.84

© Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова,  
Н.В. Горбунов, А.Г. Сердюков, 2014

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ТАБАКОКУРЕНИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

**Воронина Людмила Петровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Полунина Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

**Севостьянова Ирина Викторовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

**Горбунов Николай Васильевич**, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 5», Россия, 414042, г. Астрахань, проспект Бумажников, д. 12а, тел. : (8512) 57-49-22, e-mail: astgorb5@mail.ru.

**Сердюков Анатолий Гаврилович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением с курсом последиplomного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Проанализирована роль табакокурения в формировании микроциркуляторных нарушений у студентов-медиков. Были установлены возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии для диагностики состояния микроциркуляции у курящих студентов-медиков. Доказано, что у курящих студентов-медиков уже на I курсе (при стаже курения 1–4 года) регистрировалось снижение коэффициента вариации относительно некурящих лиц. С увеличением стажа курения (у студентов VI курса) отмечалось достоверное снижение всех показателей базального кровотока (показатель микроциркуляции, флакс и коэффициент вариации), что подтверждало факт негативного влияния табакокурения на микроциркуляторное русло.

**Ключевые слова:** курение, студенты-медики, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия.

### THE INTERCONNECTION OF SMOKING AND MICROCIRCULATORY DISTURBANCES AMONG MEDICAL STUDENTS

**Voronina Lyudmila P.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Polunina Olga S.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

**Sevostyanova Irina V.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

**Gorbunov Nikolay V.**, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Municipal Clinical Hospital No 5, 12a Buzhazhniki Ave., Astrakhan, 414042, Russia, tel: (8512) 57-49-22, e-mail: astgorb5@mail.ru.

**Serdjukov Anatoliy G.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The article deals with analysis of the role of smoking in formation of microcirculatory disturbances among medical students. The possible usage of lazer doppler flowmetry method for diagnostics of microcirculatory condition among smoking students was found out. We proved that medical students smoking in their 1 year (smoking experience 1–4 years) had the decrease of the coefficient of variation relative to non-smoking persons. With increasing smoking

experience (6 year students) significant reduction of all indicators of basal blood flow (microcirculation index, flux and coefficient of variation) was reported, which confirmed the fact of a negative impact of smoking on the microvasculature.

**Key words:** *smoking, medical students, microcirculation, lazer doppler floumetry.*

**Введение.** Количество заболеваний, напрямую связанных с употреблением табака, растет с каждым годом. Табакокурение лежит в основе широкого спектра заболеваний респираторной и сердечно-сосудистой системы, является ведущим фактором риска возникновения основных неинфекционных заболеваний [13, 14, 18, 20, 21] и становится причиной 20 % всех случаев смерти в развитых странах. С курением связывают 90 % всех смертей от рака легких и бронхов, 70 % – от рака полости рта, 50 % – от рака гортани, 47 % – от рака мочевого пузыря [2].

В состав сигарет, помимо никотина, входит около 4 000 различных компонентов, включая яды, канцерогенные вещества, тяжелые металлы, в связи с этим реабилитация больных хроническими заболеваниями, вызванными негативным действием табака на организм человека, представляет собой сложную задачу [12, 17]. Воздействию компонентов табачного дыма подвергаются не только курящие, но и некурящие люди [15, 19]. Известно, что вдыхание загрязненного табачным дымом воздуха («пассивное курение») способствует развитию у некурящих заболеваний, свойственных курильщикам табака. Все это позволяет рассматривать борьбу с курением как важную медико-социальную проблему [1, 3, 11, 16].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) как технология диагностики состояния микроциркуляторного русла открывает широкие перспективы для исследователей. Этот метод позволяет исследовать целый ряд обменно-динамических процессов в системе микроциркуляции в целом и в эндотелии в частности, он хорошо зарекомендовал себя в клинической практике и экспериментальных исследованиях [4, 5]. ЛДФ позволяет изучать влияние различных факторов, воздействующих на эндотелий, диагностировать поражение сосудов, получать оперативную информацию о состоянии сосудистого эндотелия в реальном масштабе времени и осуществлять длительный его мониторинг. Многие авторы указывают, что этот метод является объективным, точным, воспроизводимым и высокочувствительным по отношению к малейшим изменениям кровотока [6, 7, 8, 10], в самоорганизацию которого большой вклад вносит табакокурение.

**Цель:** провести сравнительную оценку состояния микроциркуляторного русла у курящих и некурящих студентов-медиков педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (АГМА).

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 240 соматически здоровых студентов-медиков педиатрического факультета АГМА. Выделены две группы: некурящие – 140 человек, курящие – 100 человек. Средний возраст пациентов в группах исследования составил  $21,7 \pm 2,3$  лет.

Исследование кожной микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора кровотока ЛАКК-02 в одноканальной модификации, изготавливаемого научно-производственным предприятием «Лазма» (Россия). Исследование проводилось в точке легочного меридиана (фай-шу – на спине). На начальном этапе обработки доплерограмм сопоставлялись средние величины перфузии тканей кровью, характеризующие уровень базального кровотока: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение (СКО) и коэффициент вариации ( $K_v$ ). ПМ характеризует усредненный уровень перфузии зондируемого участка кожного покрова. СКО характеризует временную изменчивость перфузии, именуемую в микрососудистой семантике как флакс (flux), и отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах,  $K_v$  – соотношение между изменчивостью перфузии (СКО) и средней перфузией (ПМ).

Обследование студентов-медиков проводилось дважды: при обучении на I курсе и через 5 лет при обучении на VI курсе, чтобы проследить изменение состояния микрососудов под влиянием 5 летнего срока курения.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США) [9].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что базальный кровоток в микроциркуляторном русле характеризуется статистически незначимым ( $p > 0,05$ ) падением средних значений перфузии, а именно – ПМ в группе курящих студентов-медиков. Эта тенденция также прослеживалась в изменениях флакса. Уровень флакса (СКО) в группе курящих студентов-медиков I курса был статистически незначимо ниже ( $p > 0,05$ ) аналогичного показателя у

некурящих ( $2,85 \pm 1,83$  против  $3,11 \pm 0,15$ ). В то же время показатель  $K_v$  у курящих студентов-медиков I курса составил  $11,12 \pm 0,23$  %, что статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой некурящих студентов, где данный показатель составил  $13,95 \pm 1,15$  % (табл.).

Таблица

**Средние значения величины перфузии тканей кровью у студентов-медиков ( $M \pm m$ )**

Показатели	Студенты I курса		Студенты VI курса	
	Некурящие	Курящие	Некурящие	Курящие
ПМ, прф. ед.	$26,87 \pm 1,36$	$24,14 \pm 0,54$	$26,87 \pm 1,36$	$18,11 \pm 0,32^{**}$
СКО, прф. ед.	$3,11 \pm 0,15$	$2,85 \pm 1,83$	$3,11 \pm 0,15$	$1,88 \pm 1,83^{**}$
$K_v$ , %	$13,95 \pm 1,15$	$11,12 \pm 0,23^*$	$13,95 \pm 1,15$	$10,13 \pm 0,22^{**}$

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия по сравнению с данными в группе курящих и некурящих; \*\* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия по сравнению с данными обследования на I курсе в группе курящих и некурящих

Таким образом, у студентов уже на I курсе при небольшом стаже курения (1–4 года) отмечались признаки негативного воздействия курения на состояние базального кровотока, а именно – статистически значимое снижение коэффициента вариации, отражающее угнетение активных механизмов регуляции микрокровоотока, снижение его лабильности вследствие уменьшения амплитуды активных пропульсивных движений микрососудов. На это также указывала тенденция к снижению показателя микроциркуляции и флакса, отражавшего угнетающее влияние курения на базальный микрокровооток.

При определении статистических взаимосвязей показателей базального кровотока и данных клинично-инструментальных методов исследования в группе курящих студентов-медиков была выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между ПМ и суточной вариабельностью пиковой скорости выдоха ( $r = -0,60$ ,  $p < 0,01$ ), что указывало на зависимость между снижением базального кровотока и разбросом суточных колебаний пиковой скорости выдоха. Также была выявлена обратная корреляционная зависимость слабой силы между  $K_v$  и наличием утреннего кашля у студентов-медиков ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

Полученные данные показали, что базальный кровоток в микроциркуляторном русле связан со стажем курения и характеризуется достоверным падением ( $p < 0,05$ ) средних значений перфузии с увеличением продолжительности курения.

Так, на VI курсе в группе курящих студентов-медиков ПМ составил  $18,11 \pm 0,32$  прф. ед., что статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе некурящих студентов-медиков. При сравнении ПМ у студентов-медиков на I и VI курсах отмечается статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение показателя микроциркуляции в группе курящих студентов-медиков на VI курсе. Полученный факт доказывает, что табакокурение негативно воздействует на микроциркуляторное русло, уменьшая перфузию тканей кровью, что может быть следствием как спазма приносящих микрососудов под влиянием курения, так и процессов стаза в микроциркуляторном русле.

Уровень флакса (СКО) в группе курящих студентов-медиков VI курса составил  $1,88 \pm 1,83$  прф. ед., что статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) аналогичного показателя у некурящих ( $3,11 \pm 0,15$  прф. ед.). Сравнивая уровень флакса (СКО) в группе курящих студентов-медиков I курса ( $2,85 \pm 1,83$  прф. ед.) и VI курса ( $1,88 \pm 1,83$  прф. ед.), выявили статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение данного показателя, указывающее на уменьшение активных сосудистых флуктуаций микрососудов при увеличении стажа курения, то есть на угнетающее влияние табакокурения на активные регуляторные механизмы в микрососудистом русле, что может являться предпосылкой для развития заболеваний как сердечно-сосудистой, так и дыхательной систем. Показатель  $K_v$  у курящих студентов-медиков VI курса составил  $10,13 \pm 0,22$  %, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с группой некурящих студентов-медиков VI курса и курящих студентов-медиков I года обучения.

При определении статистических взаимосвязей показателей базального кровотока и данных клинично-инструментальных методов исследования в группе курящих студентов-медиков VI курса была выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между ПМ и суточной вариабельностью пиковой скорости выдоха ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,01$ ). Также было выявлено увеличение силы обратной корреляционной зависимости между  $K_v$  и наличием утреннего кашля у студентов-медиков VI курса ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению со студентами I курса ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ), отражавшее взаимосвязь между снижением активных регуляторных механизмов в микроциркуляторном русле под влиянием курения и нарастанием патологических изменений в бронхиальном дереве (хрониче-

ского воспаления, бронхиальной гиперреактивности, гиперпродукции мокроты), следствием которых является кашель.

**Заключение.** Патологические изменения состояния микрокровотока под влиянием курения прослеживались уже у студентов-медиков I года обучения при небольшом стаже курения (1–4 года), хотя изменялся лишь самый лабильный показатель базального кровотока – коэффициент вариации. С увеличением стажа курения (у студентов VI года обучения) отмечалось достоверное снижение всех показателей базального кровотока, что подтверждало факт угнетающего влияния курения на микрокровоток.

### Список литературы

1. Бабанов, С. А. Распространенность табакокурения среди медицинских работников / С. А. Бабанов, Г. Ф. Васюкова // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2006. – № 1. – С. 39–43.
2. Вострикова, Е. А. Курительный статус организованного населения промышленного центра / Е. А. Вострикова, А. Г. Осипов, Л. О. Багрова // *Пульмонология*. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 78–83.
3. Горбунов, Н. В. Медико-социальные аспекты табакокурения среди студентов-медиков / Н. В. Горбунов, О. С. Полунина, А. Г. Сердюков, Л. П. Воронина // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – № 3. – С. 126–129.
4. Козлов, В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии : пособие для врачей / В. И. Козлов, Э. С. Мач, О. А. Терман, В. В. Сидоров. – М. : Медицина, 2000. – 35 с.
5. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, Н. К. Черемис, Г. М. Пискунова, В. Г. Голубев, Д. Е. Панов, М. А. Берглезов, В. А. Колосов, В. В. Юлов, В. Н. Карпов, П. Н. Любченко, Р. В. Горенков, Д. А. Рогаткин, М. А. Гинзбург, М. В. Жидков, Н. С. Васильев, Б. С. Брискин, А. В. Прошин, М. В. Полянский, Т. А. Федорова, П. Н. Масыкин, А. В. Мамонов, В. Н. Букатко, С. Н. Ермольев, И. И. Бородулина, А. В. Белоусов; под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
6. Нуржанова, И. В. Анализ функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне патогенетической терапии бронхиальной астмы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Нуржанова. – Астрахань, 2009. – 23 с.
7. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – №2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.
8. Перова, Н. Ю. Состояние базального микрокровотока у больных бронхиальной астмой в зависимости от получаемого амбулаторного лечения / Н. Ю. Перова, Л. П. Воронина, И. В. Нуржанова, М. К. Яценко, О. С. Полунина // *Успехи современного естествознания*. – 2009. – № 7. – С. 83–84.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
10. Якушева, Э. В. Состояние микрокровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э. В. Якушева, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Нуржанова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2011. – № 1. – С. 129–133.
11. Arno, P. S., Tobacco industry strategies to oppose federal regulation / P. S. Arno, A. M. Brandt, L. O. Gostin, J. Morgan // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 16. – P. 1258–1262.
12. Barker, R. D. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides / R. D. Barker, M. J. van Tongeren, J. M. Harris, K. Gardiner, K. M. Venables, A. J. Newman Taylor // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 710–715.
13. Boulet, L. P. Smoking and asthma : clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation / L. P. Boulet, C. Lemiere, F. Archambault, G. Carrier, M. C. Descary, F. Deschesnes // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 3. – P. 661–668.
14. Cerveri, I. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults / I. Cerveri, S. Accordini, G. Verlato, A. Corsico, M. C. Zoia, L. Casali, P. Burney, R. de Marco // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 85–92.
15. Clark, K. D. Cigarette smoke inhalation and lung damage in smoking volunteers / K. D. Clark, N. Wardrobe Wong, J. J. Elliott, P. T. Gill, N. P. Tait, P. D. Snashall // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 395–399.
16. Doll, R. Mortality in relation to smoking : 50 years' observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto, J. Boreham, I. Sutherland // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328, № 7455. – P. 1519.
17. Fagerstrom, K. O. Nicotine addiction and its assessment / K. O. Fagerstrom, T. F. Heatherton, L. T. Kozlowski // *Ear. Nose Throat J.* – 1990. – Vol. 69, № 11. – P. 763–765.
18. Gilliland, F. D. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function / F. D. Gilliland, K. Berhane, R. McConnell, W. J. Gauderman, H. Vora, E. B. Rappaport, E. Avol, J. M. Peters // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 271–276.

19. Gnoevykh, V. V. New markers of early functional disorders in healthy smokers / V. Gnoevykh, A. Butov, M. Rudkevich, L. Gondareva, M. Sychev, V. Shakmeeva // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24. – P. 249–250.
20. Godtfredsen, N. S. Changes in smoking habits and risk of asthma : a longitudinal population based study / N. S. Godtfredsen, P. Lange, E. Prescott, M. Osler, J. Vestbo // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18, № 3. – P. 549–554.
21. Jindal, S. K. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma / S. K. Jindal, D. Gupta // *Indian J. Med. Res.* – 2004. – Vol. 120, № 5. – P. 443–453.

### References

1. Babanov S. A., Vasjukova G. F. Rasprostranennost' tabakokurenija sredi medicinskih rabotnikov [Prevalence of smoking among medical workers]. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii* [Public health of the Russian Federation], 2006, no. 1, pp. 39–43.
2. Vostrikova E. A. Osipov A. G. Bagrova L. O. Kuritel'nyj status organizovannogo naselenija promyshlennogo centra [Smoking status of the organized population of an industrial center]. *Pul'monologija* [Pulmonology], 2005, vol. 15, no. 2, pp. 78–83.
3. Gorbunov N. V., Polunina O. S., Serdyukov A. G., Voronina L. P. Mediko-social'nye aspekty tabakokurenija sredi studentov-medikov [Medico-social aspects of tobacco smoking among medical students]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2012, no. 3, pp. 126–129.
4. Kozlov V. I., E. S. Mach, Terman O. A., Sidorov V. V. *Metod lazernoj dopplerovskoj floumetrii: posobie dlja vrachej* [Method of laser Doppler flowmetry: manual for physicians]. Moscow, Medicine, 2000, 35 p.
5. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Cheremis N. K., Piskunova G. M., Golubev V. G., Panov D. E., Berglezov M. A., Kolosov V. A., Yulov V. V., Karpov V. N., Lyubchenko P. N., Gorenkov R. V., Rogatkin D. A., Ginzburg M. A., Zhidkov M. V., Vasilev N. S., Briskin B. S., Proshin A. V., Polyanski M. V., Fedorova T. A., Masyakin P. N., Mamonov A. V., Bukatko V. N., Ermolev S. N., Borodulina I. I., Belousov A. V. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi* [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Ed. A. I. Krupatkin, V. V. Sidorov. Moscow, Medicine, 2005, 256 p.
6. Nurzhanova I. V. *Analiz funkcional'nogo sostojanija sosudistogo jendotelija na fone patogeneticheskoj terapii bronhial'noj astmy. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Analysis of functional state of the vascular endothelium on the background of pathogenetic therapy of bronchial asthma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2009, 23 p.
7. Nurzhanova I. V., Polunina O. S., Voronina L. P., Polunina E. A. *Sposob ocenki funkcional'nogo sostojanija mikrososudistogo jendotelija u bol'nyh bronhial'noj astmoj* [The way to estimate the functional state of microvascular endothelial dysfunction in patients with bronchial asthma]. RF Patent, no. 2436091, 2010.
8. Perova N. Yu., Voronina L. P., Nurzhanova I. V., Yatsenko M. K., Polunina O. S. Sostojanie bazal'nogo mikrokrovotoka u bol'nyh bronhial'noj astmoj v zavisimosti ot poluchaemogo ambulatornogo lechenija [The state of basal microcirculation in patients with bronchial asthma depending on the volume of outpatient treatment]. *Uspehi sovremennogo estestvoznanija* [Successes of modern natural sciences], 2009, no. 7, pp. 83–84.
9. Rebrova O. Yu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
10. Yakusheva Э. V., Uklistaya T. A., Polunina O. S., Voronina L. P., Nurzhanova I. V. Sostojanie mikrokrovotoka u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih v zavisimosti ot vozrasta i tjazhesti zabolevanija [The state of the microcirculation in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the age and severity of the disease]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2011, no. 1, pp. 129–133.
11. Arno P. S., Brandt A. M., Gostin L. O., Morgan J. Tobacco industry strategies to oppose federal regulation. *JAMA*, 1996, vol. 275, no. 16, pp. 1258–1262.
12. Barker R. D., van Tongeren M. J., Harris J. M., Gardiner K., Venables K. M., Newman Taylor A. J. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *Eur. Respir. J.*, 2000, vol. 15, no. 4, pp. 710–715.
13. Boulet L. P., Lemièrre C., Archambault F., Carrier G., Descary M. C., Deschesnes F. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. *Chest*, 2006, vol. 129, no. 3, pp. 661–668.
14. Cerveri I., Accordini S., Verlato G., Corsico A., Zoia M. C., Casali L., Burney P., de Marco R. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 18, no. 1, pp. 85–92.
15. Clark K. D., Wardrobe-Wong N., Elliott J. J., Gill P. T., Tait N. P., Snashall P. D. Cigarette smoke inhalation and lung damage in smoking volunteers. *Eur. Respir. J.*, 1998, vol. 12, no. 2, pp. 395–399.
16. Doll R., Peto R., Boreham J., Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 2004, vol. 328, no. 7455, p. 1519
17. Fagerstrom K. O., Heatherton T. F., Kozlowski L. T. Nicotine addiction and its assessment. *Ear. Nose Throat J.*, 1990, vol. 69, no. 11, pp. 763–765.

18. Gilliland F. D., Berhane K., McConnell R., Gauderman W. J., Vora H., Rappaport E. B., Avol E., Peters J. M. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*, 2000, vol. 55, no. 4, pp. 271–276.

19. Gnoevykh V. V., Butov A., Rudkevich M., Gondareva L., Sychev M., Shakhmееva V. New markers of early functional disorders in healthy smokers. *Eur. Respir. J.*, 2004, vol. 24, pp. 249–250.

20. Godtfredsen N. S., Lange P., Prescott E., Osler M., Vestbo J. Changes in smoking habits and risk of asthma: a longitudinal population based study. *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 18, no. 3, pp. 549–554.

21. Jindal S. K., Gupta D. The relationship between tobacco smoke & bronchial asthma. *Indian J. Med. Res.*, 2004, vol. 120, no. 5, pp. 443–453.

УДК 616.4;616-7

© О.Б. Гордеева, 2014

### **ПОКАЗАТЕЛЬ RET-HE И ОСОБЕННОСТИ ГИСТОГРАММЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ**

*Гордеева Ольга Борисовна*, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел. : 8-963-782-02-06, e-mail: obr@yandex.ru.

Довольно часто при лечении анемии больному требуется переливание эритроцитарной массы, что в дальнейшем может сопровождаться нарушением реутилизации железа в организме. В настоящее время использование современных технологий при анализе крови позволяет оценить динамику эритропоэза наряду с возможными патологическими изменениями в обмене железа. Для оценки перегрузки организма железом и контроля эффективности терапии анемического синдрома с использованием гемотрансфузий можно использовать показатель Ret-He и гистограмму распределения эритроцитов.

**Ключевые слова:** анемия, обмен железа, эритропоэз, ретикулоциты, гистограмма.

### **THE RET-HE PARAMETER AND PECULIARITY OF THE HISTOGRAM OF ERYTHROCYTES DISTRIBUTION IN ANEMIA TREATMENT USING HEMOTRANSFUSIONS**

*Gordeeva Olga B.*, Cand. Sci. (Med.), pediatrician, Senior Research Associate, Scientific Centre of Children Health, Russian Academy of Medical Sciences, Pediatric Scientific Research Institute, 2 Lomonosovsky Pr, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-963-782-02-06, e-mail: obr@yandex.ru.

Quite often in anemia treatment the patient needs transfusion of blood that further can be accompanied by violation of reutilization of iron in the organism. Therefore the use of modern technologies in the analysis of blood allows to estimate dynamics of erythropoiesis alongside with possible pathological changes in the iron exchange. For assessment of overload of an organism by iron and control of efficiency of therapy at anemia treatment using hemotransfusions it is possible to take an indicator of Ret-He and the histogram of erythrocytes distribution.

**Key words:** anemia, iron exchange, erythropoiesis, reticulocytes, histogram.

**Введение.** Анемии зачастую требуют переливания эритроцитарной массы, поэтому вопросы диагностики нарушения утилизации железа являются актуальными. Применение современной технологии подсчета клеток крови и их правильная интерпретация помогают оценить развивающиеся нарушения в обмене железа. Как известно, исследование ретикулоцитов является основным гематологическим тестом, оценивающим активность эритропоэза [1, 2]. Использование этого теста актуально в диагностике, мониторинге терапии анемического синдрома, а также для оценки динамики восстановления эритропоэза после химиотерапии, трансплантации костного мозга и терапии рекомбинантным эритропоэтином (р-ЭПО) [3, 4, 5].

До недавнего времени основным методом оценки количества ретикулоцитов являлся микроскопический с подсчетом их относительного количества в суправитальной окраске мазка крови [7, 8]. Но данный метод трудоемок, недостаточно стандартизирован, отличается низкой воспроизводимостью

стью, а визуальная оценка является субъективной и не позволяет уловить слабо окрашенные сетчатые структуры ретикулоцитов. В современной медицине большое внимание уделяется автоматизированному анализу ретикулоцитов, отличающемуся большой точностью и воспроизводимостью. Наиболее распространенным является метод проточной цитометрии [13, 16, 20].

**Цель:** провести анализ клеточной популяции ретикулоцитов с помощью автоматического анализатора Sysmex XT 2000 i. (Sysmex corporation, Япония) у пациентов с анемическим синдромом, получавших гемотрансфузии эритроцитарной массы, и оценить динамику эритропоэза; с помощью показателя Ret-He и гистограммы распределения эритроцитов проанализировать нарушения обмена железа и провести контроль эффективности терапии анемического синдрома на фоне применения гемотрансфузий.

**Материалы и методы исследования.** Анализ крови проводили методом проточной флуориметрии после окрашивания их флуоресцирующим красителем – полиметином в проточной кювете при пересечении ее лучом лазера длиной 633 нм. После контакта луча с окрашенной клеткой происходит рассеивание луча под большим и малым углами с возбуждением красителя. Данные сигналы улавливаются и регистрируются в виде трех параметров:

- 1) прямого светорассеивания – forward side scatter (FSC) – отклонение лазера под малым углом, зависящее от размера (объема) и формы клетки;
- 2) бокового светорассеивания – side scatter (SSC) – под углом 90°, зависящее от плотности клетки и характеризующее сложность внутриклеточных структур;
- 3) детекции флуоресцентного сигнала (по степени интенсивности) – (side fluorescence, SFL) – отражающего содержание нуклеиновых кислот в клетках.

В ретикулоцитарном канале дифференцируют флуоресцирующие ретикулоциты от нефлуоресцирующих эритроцитов. По интенсивности полиметина ретикулоциты делят по степени зрелости на три популяции: с низкой, средней и высокой флуоресценцией.

На скатерограмме синее облако соответствует эритроцитам, фиолетовое – зрелым ретикулоцитам, с небольшим количеством красителя (LFR), красное – незрелым ретикулоцитам со средней и высокой флуоресценцией (MFR и HFR) [15]. Прибор строит также гистограммы распределения клеток по размерам отдельно для эритроцитов и ретикулоцитов – среднее значение канала светорассеивания для эритроцитов (RBC-Y) и среднее значение канала светорассеивания для ретикулоцитов (RET-Y). Диапазон значений для RBC-Y колеблется в пределах 168,7–183,8; RET-Y – 171,0–196,3. Согласно данным С. Thomas, L. Thomas и S. Franck, с помощью регрессионной формулы можно трансформировать значения RET-Y в его гемоглобиновый эквивалент, выраженный в пикограммах и обозначенный как Ret-He [14, 18]. Референсные значения этого показателя составляют 28,2–36,4 пг, по нашим данным, 29,5–33,6 пг у детей до 3 лет и 28,4–35,6 пг у детей старше трех лет [1]. На основании применения вышеописанной технологии гематологический анализатор дает следующие показатели ретикулоцитов: RET% – относительное количество в %, RET abs – абсолютное количество ( $10^9$ /л).

Степень зрелости ретикулоцитов характеризуют следующие показатели:

- LFR% (low fluorescence reticulocyte fractions) – фракция ретикулоцитов, являющихся наиболее зрелыми, с низкой флуоресценцией, отражающей низкое содержание РНК;
- MFR% (medium fluorescence reticulocyte fractions – фракция ретикулоцитов со средней флуоресценцией) – ретикулоциты со средним содержанием РНК;
- HFR% (high fluorescence reticulocyte fractions – фракция ретикулоцитов с высокой флуоресценцией) – ретикулоциты с высоким содержанием РНК;
- IRF% (Immature Reticulocyte Fraction – незрелая фракция ретикулоцитов).

В работе использованы данные, полученные при обследовании здоровых детей. Было определено: референсные интервалы количества ретикулоцитов в периферической крови составляют 3,5–13,4 ‰ и 16,2–65,7 в абсолютных числах ( $10^9$ /л) для всех возрастных групп. При этом фракции зрелых ретикулоцитов составили 91,7–99,3 % по сравнению с незрелыми клетками (0,7–8,3 %) для всех возрастов [1].

В упомянутых ранее работах С. Thomas и L. Thomas [18, 19] одновременно были использованы биохимические маркеры обмена железа и показатель Ret-He для диагностики железо-рестриктивного эритропоэза (функционального железодефицита) у пациентов с анемией хронического воспаления, железодефицитной анемией и в случае комбинации этих состояний. Установлено, что показатель Ret-He, отражающий содержание гемоглобина в ретикулоцитах, является специфичным и чувствительным маркером в диагностике железо-рестриктивного эритропоэза [11, 12, 17].

Индексы красной крови (эритроцитарные и ретикулоцитарные) также оказывают существен-

ную помощь в диагностике различных видов анемии, железорестриктивного эритропоэза, а также в осуществлении контроля за эффективностью терапии железодефицитной анемии (ЖДА). Можно оценивать не только такие эритроцитарные параметры, как средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), но и показатель содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) и фракции ретикулоцитов наравне с кривой распределения эритроцитов по объему RDW-CV (red cell distribution width). Эта кривая распределения (рис. 1) является показателем гетерогенности эритроцитов по объему и отражает степень анизоцитоза [9].

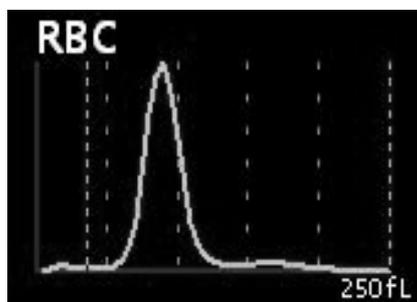


Рис. 1. Нормальная гистограмма эритроцитов

Степень анизоцитоза вычисляется большинством современных гематологических анализаторов на основании гистограммы распределения эритроцитов как коэффициент вариации (CV) объема эритроцитов:

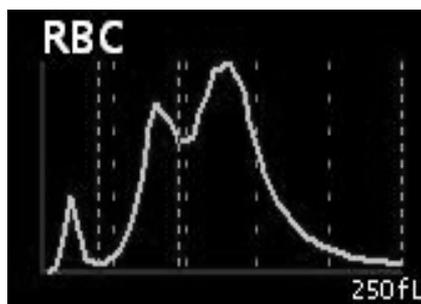
$$RDW = CV = \frac{SD}{MCV} \times 100 ,$$

где SD – стандартное среднеквадратическое отклонение объема эритроцита от среднего значения.

Как видно из формулы, на величину RDW влияет значение MCV, поэтому как при микроцитозе, так и при макроцитозе отмечается тенденция к увеличению RDW-CV.

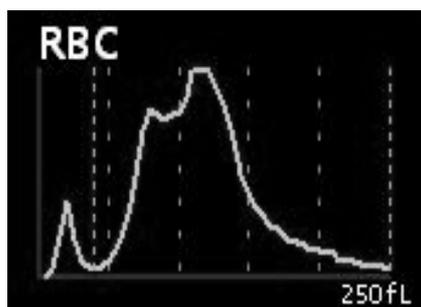
**Результаты исследования и их обсуждение.** Рисунок 1 позволяет сделать заключение о нормальном распределении эритроцитов с однородной популяцией клеток, при этом на экране геманализатора отражается нормальная скатерограмма, где синий кластер соответствует эритроцитам, фиолетовый – зрелым ретикулоцитам, красный – фракции незрелых ретикулоцитов со средней и высокой флуоресценцией.

В наблюдении из практики представлен случай аномального распределения эритроцитов пациента Ф., 16 лет. На рисунке 2 видно, что эритроцитарная кривая имеет двугорбый вид, показатель анизоцитоза (RDW-CV) резко повышен – 28,9 % по сравнению с нормальными величинами (до 14 %). Выражен анемический синдром – гемоглобин 80 г/л, эритроциты  $2,18 \times 10^{12}/л$ , при этом эритроциты представлены макроцитами MCV – 117 fl (норма 80–100 fl). Обращает на себя внимание показатель Ret-He – 40,2 пг, значения которого превышают референсные интервалы. При исследовании ретикулоцитарных индексов отмечали гиперретикулоцитоз (ретикулоциты  $926,9 \times 10^9/л$  (417,5 %)), со сдвигом в сторону фракции IRF – 25,8 %, что отражалось на скатерограмме фракций ретикулоцитов. В данном случае возникли затруднения в дифференциальной диагностике анемии, так как показатель Ret-He превышал референсные значения, тогда как при анемическом синдроме значения этого параметра менее 28 пг. Принимая во внимание гистограмму распределения эритроцитов, можно предположить наличие донорских эритроцитов в крови пациента и развитие посттрансфузионного гемосидероза [10]. Из анамнеза известно, что больной получал множественные трансфузии эритроцитарной массы по поводу лечения наследственной гемолитической анемии с нестабильным типом гемоглобина. Последняя трансфузия проводилась за 50 дней до поступления в клинику, при этом у больного имелись проявления трансфузионного гемосидероза (клинические и лабораторные).



**Рис. 2. Гистограмма посттрансфузионного периода**

На рисунке 3 в представлена кривая распределения эритроцитов в динамике на 7 сутки терапии.

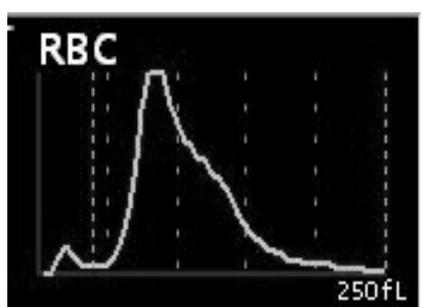


**Рис. 3. Гистограмма на фоне терапии десфералом, эксиджадом**

Уровень сывороточного железа составлял 67,6 мкмоль/л, АЛТ – 70 Ед/л, АСТ – 112 Ед/л, ферритина – 3565 нг/мл, коэффициент насыщения трансферрином в анамнезе – 98,3 % (норма 15–55 %).

На фоне терапии десфералом и эксиджадом концентрация сывороточного железа снижалась до 38 мкмоль/л, ферритина – до 2000 нг/мл, содержание эритроцитов составило  $1,99 \times 10^{12}/л$ , гемоглобина – 73 г/л, MCV – 113,6 fl на 7 день терапии. Показатель Ret-He снизился до 36 пг. Согласно рекомендациям гематолога, больному при снижении гемоглобина ниже 80 г/л была проведена трансфузия эритроцитарной массы.

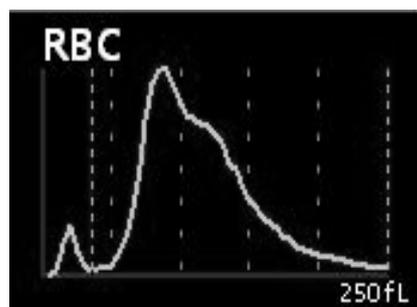
На рисунке 4 представлена гистограмма распределения клеток эритроидного ряда, отражающая преобладание пула зрелых клеток.



**Рис. 4. Гистограмма эритроцитов на первые сутки после трансфузии эритроцитарной массы**

По данным гистограммам можно сделать вывод о перераспределении эритроцитов с преобладанием эритроцитов большого объема (донорские эритроциты).

Двугорбая кривая (рис. 5) отражает присутствие в крови двух популяций эритроцитов: старых гипохромных (пик слева) и более молодых, нормально гемоглобинизированных. Налицо одновременно выраженный макро- и микроцитоз. В этом случае особую диагностическую важность приобретает анализ морфологии клеток в мазках крови.



**Рис. 5. Гистограмма эритроцитов на 2–3 сутки после трансфузии эритроцитарной массы**

**Заключение.** Такой вид кривой может наблюдаться и на фоне лечения ЖДА, как упоминалось в ранее опубликованных работах [6, 9], в качестве ответа на терапию препаратами железа. В подобных ситуациях опираться только на гистограмму эритроцитов нельзя, помощь в диагностике оказывает показатель Ret-He, отражающий перегрузку железом наравне с биохимическими параметрами обмена железа.

Таким образом, показатель Ret-He рекомендуется использовать не только в диагностике железодефицитной анемии, железо-рестриктивного эритропоэза, но и для оценки перегрузки организма железом и контроля эффективности терапии при лечении анемии на фоне применения гемотрансфузий.

#### **Список литературы**

1. Баранов, А. А. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей / А. А. Баранов, Е. Л. Семикина, О. С. Мельничук, О. Б. Гордеева // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 17–21.
2. Барановская, И. Б. Ретикулоцитарные и эритроцитарные показатели периферической крови в системе оценки функционального состояния эритропоэза у лиц, занимающихся и не занимающихся спортом : автореф. дис. ... канд. биол. наук / И. Б. Барановская. – Краснодар, 2011. – 24 с.
3. Барановская, И. Б. Прогностические аспекты моделирования изменения параметров гемограммы при коррекции железодефицитного эритропоэза / И. Б. Барановская, С. А. Онищук // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 17–23.
4. Бокова, Е. В. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей / Е. В. Бокова, Е. С. Ковригина, Ю. В. Румянцева // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 47–52.
5. Ковригина, Е. С. Современные методы оценки метаболизма железа в дифференциальной диагностике и контроле эффективности лечения микроцитарных анемий у детей и подростков : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. С. Ковригина. – М., 2008. – 28 с.
6. Козинец, Г. И. Клетки крови. Современные технологии их анализа / Г. И. Козинец, В. М. Погорелов, Д. А. Шмаров, С. Ф. Боев, В. В. Сазонов. – М. : Триада-фарм, 2002. – 200 с.
7. Луговская, С. А. Ретикулоциты / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – М. : Триада, 2006. – 60 с.
8. Почтарь, М. Е. Диагностическое значение счета ретикулоцитов / М. Е. Почтарь, Л. А. Романова // Лаборатория. – 1999. – № 1. – С. 10–14.
9. Семикина, Е. Л. Динамика распределения эритроцитов по объему на фоне лечения железодефицитной анемии / Е. Л. Семикина, Н. А. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 56.
10. Стуклов, Н. И. Ретикулоциты как индикатор полноценности гемопоэза у доноров / Н. И. Стуклов, Г. И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 85.
11. Andrews, N. C. Forging a field : the golden age of iron biology / N. C. Andrews // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 2. – P. 219–230.
12. Brugnara, C. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states / C. Brugnara, B. Schiller, J. Moran // Clinical and Laboratory Haematology. – 2006. – Vol. 28, № 5. – P. 303–308.
13. Canals, C. Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter – reticulocyte hemoglobin equivalent – in the diagnosis of anemia / C. Canals, A. F. Remacha, M. P. Sarda, J. M. Piazuelo, M. T. Royo, M. A. Romero // Haematologica. – 2005. – Vol. 90, № 8. – P. 1133–1134.
14. Franck, S. Potential utility of Ret-Y in diagnosis of iron-restricted erythropoiesis / S. Franck, J. Linssen, M. Messinger, L. Thomas // Clinical Chemist. – 2004. – Vol. 50, № 7. – P. 1240–1242.
15. Kickler, T. S. RET-Y a measure of reticulocyte size : a sensitive indicator of iron deficiency anemia / T. S. Kickler, M. J. Borowitz, R. E. Thompson, N. Charintranont, R. Law // Clinical and Laboratory Haematology. – 2004. – № 12. – Vol. 26, № 6. – P. 423–427.
16. Mast, A. E. Reticulocyte hemoglobin content / A. E. Mast, M. A. Blinder, D. J. Dietzen // Am. J. Hematol. – 2008. – Vol. 83, № 4. – P. 307–310.

17. Theurl, I. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications / I. Theurl, E. Aigner, M. Theurl, M. Nairz, M. Seifert, A. Schroll, T. Sonnweber, L. Eberwein, D. R. Witcher, A. T. Murphy, V. J. Wroblewski, E. Wurz, C. Datz, G. Weiss // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 21. – P. 5277–5286.
18. Thomas, C. Biochemical markers and hematological indices in the diagnosis of functional iron deficiency / C. Thomas, L. Thomas // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48, № 7. – P. 1066–1076.
19. Thomas, L. Reticulocyte hemoglobin measurement-comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis / L. Thomas, S. Franck, M. Messinger, J. Linssen, M. Thome, C. Thomas // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 43, № 11. – P. 1193–1202.
20. Wagner, W. Molecular evidence for stem cell function of the slow-dividing fraction among human hematopoietic progenitor cells by genome-wide analysis / W. Wagner, A. Ansorge, U. Wirkner, V. Eckstein, C. Schwager, J. Blake, K. Miesala, J. Selig, R. Saffrich, W. Ansorge, A. D. Ho // *Blood*. – 2004. – Vol. 104, № 3. – P. 675–686.

## References

1. Baranov A. A., Semikina E. L., Mel'nichuk O. S., Gordeeva O. B. Pokazateli retikulotsitarnykh indeksov u zdorovykh detei [The index values of reticulocytes in healthy children]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* [The pediatric diagnostics], 2010, vol. 2, no. 4, pp. 17–21.
2. Baranovskaia I. B. *Retikulotsitarnye i eritrotsitarnye pokazateli perifericheskoi krovi v sisteme otsenki funktsional'nogo sostoianiia eritropoeza u lits, zanimaiushchikhsia i ne zanimaiushchikhsia sportom. Avtoreferat dissertacii kandidata biologicheskikh nauk* [Retikulocytes and red blood cell indices of peripheral blood in the evaluation of the functional state of erythropoiesis in persons engaged and not engaged in sports. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Krasnodar, 2011, 24 p.
3. Baranovskaja, I. B., Onishchuk S. A. Prognosticheskie aspekty modelirovaniia izmeneniia parametrov gemogrammy pri korrekcii zhelezodeficitnogo jeritropojeza [Prognostic aspects of modeling change hemogram for the correction of iron-deficient erythropoiesis]. *Bulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of the Siberian medicine], 2009, no. 2, pp. 17–23.
4. Bokova E. V., Kovrigina E. S., Rumiantseva U. V. Rastvorimyi transferrinovy retseptor v diagnostike, differentsial'noi diagnostike i prognoze nekotorykh zabolevani u detei [Soluble receptor of transferrin in the diagnosis, differential diagnosis and forecast of some diseases in children]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* [Russian pediatric journal], 2006, no. 6, pp. 47–52.
5. Kovrigina E. S. *Sovremennye metody otsenki metabolizma zheleza v differentsial'noi diagnostike i kontrole effektivnosti lecheniia mikrotsitarnykh anemii u detei i podrostkov. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Modern methods of estimation of iron metabolism in the differential diagnosis and monitoring of treatment effectiveness microcytic anemia in children and teenagers. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 28 p.
6. Kozinec G. I., Pogorelov V. M., Shmarov D. A., Boev S. F., Sazonov V. V. *Kletki krovi. Sovremennaja tehnologija ih analiza* [Blood Cells. Modern technology analysis]. Moscow, Triada-farm, 2002, 200 p.
7. Lugovskaia S. A., Pochtar' M. E. *Retikulotsity* [The reticulocytes]. Moscow, Triada, 2006, 60 p.
8. Pochtar' M. E., Romanova L. A. Diagnosticheskie znachenie scheta retikulotsitov [The counting of reticulocytes in the diagnosis]. *Laboratoriia* [Laboratory], 1999, no. 1, pp. 10–14.
9. Semikina E. L., Maianskii N. A. Dinamika raspredeleniia eritrotsitov po obemu na fone lecheniia zhelezodefitsitnoi anemii [The dynamics of the distribution of erythrocytes volume on treatment of iron deficiency anemia]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* [Pediatric diagnostics], 2011, vol. 3, no. 2, pp. 56.
10. Stuklov N. I., Kozinets G. I. Retikulotsity kak indikator polnotsennosti gemopoeza u donorov [The reticulocytes as an indicator of the usefulness of donor's hemopoiesis]. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics], 2002, no. 1, pp. 85.
11. Andrews, N. C. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*, 2008, vol. 112, no. 2, pp. 219–230.
12. Brugnara, C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clinical and Laboratory Haematology*, 2006, vol. 28, no. 5, pp. 303–308.
13. Canals C., Remacha A. F., Sarda M. P., Piazuelo J. M., Royo M. T., Romero M. A. Clinical utility of the new Sysmex XE 2100 parameter – reticulocyte hemoglobin equivalent – in the diagnosis of anemia. *Haematologica*, 2005, vol. 90, no. 8, pp. 1133–1134.
14. Franck S., Linssen J., Messinger M., Thomas L. Potential utility of Ret-Y in diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clinical Chemist.*, 2004, vol. 50, no. 7, pp. 1240–1242.
15. Kickler T. S., Borowitz M. J., Thompson R. E., Charintranont N., Law R. RET-Y a measure of reticulocyte size: a sensitive indicator of iron deficiency anemia. *Clinical and Laboratory Haematology.*, 2004, vol. 26, no. 6, pp. 423–427.
16. Mast A. E., Blinder M. A., Dietzen D. J. Reticulocyte hemoglobin content. *Am. J. Hematol.*, 2008, vol. 83, no. 4, pp. 307–310.
17. Theurl I., Aigner E., Theurl M., Nairz M., Seifert M., Schroll A., Sonnweber T., Eberwein L., Witcher D. R., Murphy A. T., Wroblewski V. J., Wurz E., Datz C., Weiss G. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*, 2009, vol. 113, no. 21, pp. 5277–5286.

18. Thomas C., Thomas L. Biochemical markers and hematological indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clinical Chemistry*, 2002, vol. 48, no. 7, pp. 1066–1076.
19. Thomas L., Franck S., Messinger M., Linssen J., Thome M., Thomas C. Reticulocyte hemoglobin measurement-comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2005, vol. 43, no. 11, pp. 1193–1202.
20. Wagner W., Ansorge A., Wirkner U., Eckstein V., Schwager C., Blake J., Miesala K., Selig J., Saffrich R., Ansorge W., Ho A. D. Molecular evidence for stem cell function of the slow-dividing fraction among human hematopoietic progenitor cells by genome-wide analysis. *Blood*, 2004, vol. 104, no. 3, pp. 675–686.

УДК 616.155.1-008.1-003.219

© А.Е. Лазько, А.Ф. Вовченко, 2014

## **УЛЬТРАСТРУКТУРА ГЕМОКАПИЛЛЯРОВ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА**

**Лазько Алексей Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 30-47-01, e-mail: radmila56@mail.ru.

**Вовченко Алексей Федорович**, ассистент кафедры патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : 8-937-120-17-45, e-mail: vovchenkoaf@mail.ru.

Проведено ультраструктурное исследование изменений микроциркуляторного русла миокарда при хроническом воздействии субтоксических концентраций газообразных серосодержащих поллютантов. Эксперимент проводился на 36 белых нелинейных крысах-самцах трех возрастных групп от 30 до 860 суток постнатального онтогенеза. В качестве токсического агента был применен природный дегидратированный газ Астраханского газоконденсатного месторождения. В эксперименте применялась концентрация газа в газозооной смеси, составляющая  $90 \pm 4$  мг/м<sup>3</sup> по сероводороду, что в 30 раз больше предельно допустимой концентрации сероводорода для рабочих зон при одновременном присутствии углеводородов. Выявлены деструктивные изменения стенки гемокapилляров миокарда за счет ультраструктурной патологии эндотелиоцитов. Установлено, что хроническое воздействие газообразных серосодержащих поллютантов в субтоксических концентрациях приводит к деструкции микроциркуляторного русла, вызывающей ухудшение микроциркуляции в сердечной мышце.

**Ключевые слова:** миокард, микроциркуляторное русло, эндотелий, микроциркуляция, газообразные серосодержащие поллютанты, интоксикация, перикапиллярный фиброз, трансмиссионная электронная микроскопия.

## **ULTRASTRUCTURE OF HAEMOCAPILLARIES OF HEART UNDER THE CONDITIONS OF CHRONIC EXPOSURE TO SOUR GAS**

**Lazko Alexey E.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel. : (8512) 30-47-01, e-mail: radmila56@mail.ru.

**Vovchenko Alexey F.**, Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel. : 8-937-120-17-45, e-mail: vovchenkoaf@mail.ru.

The article presents an ultrastructural research of changes of the myocardial microvasculature in case of chronic influence of subtoxic concentration of gaseous sulfur-containing pollutants. The experiment was conducted on 36 white nonlinear male rats of three age groups from 30 to 860 days of post-natal ontogenesis. Dehydrated natural gas of Astrakhan gas condensate field was used as a toxic agent. We used the gas concentration in the gas air mixture constitutes  $90 \pm 4$  mg/m<sup>3</sup> in hydrogen sulfide that is 30 times more than maximum permissible concentrations of hydrogen sulfide for working areas with the simultaneous presence of hydrocarbons. Destructive changes of a wall of myocardial hemocapillaries due to ultrastructural pathology of endothelial cells were revealed. We established that chronic influence of gaseous sulfur-containing pollutants in subtoxic concentration leads to the destruction of the microvasculature causing deterioration of microcirculation in a cardiac muscle.

**Key words:** myocardium, microvasculature, endothelium, microcirculation, gaseous sulfur-containing pollutants, intoxication, pericapillary fibrosis, transmission electron microscopy.

**Введение.** По данным ВОЗ, сердечно-сосудистая патология занимает ведущее место в структуре общей заболеваемости населения стран мира и является основной причиной смерти. Многочисленные исследования последних лет показали, что в развитии заболеваний сердца важное значение имеют нарушения микроциркуляции в миокарде [13].

Микроциркуляторное русло (МЦР) является основным звеном, определяющим функционирование органов [11, 12, 18]. Изменение гемомикроциркуляции является типичным проявлением любого патологического состояния. Характер микроциркуляции отражает множество взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов, таких, в частности, как закономерности тока крови в микрососудах и состоянии эндотелия, как в норме на различных этапах онтогенеза, так и при воздействии негативных факторов внешней среды, например, таких широко распространенных в промышленности токсиантов, как газообразные серосодержащие поллютанты [2, 3, 4, 17, 20].

В результате исследований стало очевидным, что эндотелий является не просто внутренним слоем клеток в сосудах, это активная метаболическая система, которая функционирует как рецепторно-эффекторный орган, реагирующий на любой физический или химический раздражитель с выделением соответствующих веществ, с помощью которых он может поддерживать вазомоторный баланс и сосудисто-тканевый гомеостаз [7, 9, 16, 19]. Повреждение или чрезмерная активация эндотелия разрывает нормальные регуляторные связи и приводит к нарушению его функции, причем повреждения сосудистой стенки могут быть как структурными, так и функциональными, обусловленными нарушением клеточного метаболизма, истощением энергетических запасов, ингибированием отдельных функциональных систем сосудистой стенки [10, 14, 15].

Диагностика патологии МЦР на ультраструктурном уровне, в частности, в миокарде, с использованием электронной микроскопии при воздействии сероводородсодержащих газов дает возможность более глубоко понять этиологию и патогенез их негативного воздействия на сердечную мышцу. Это, в свою очередь, открывает перспективы профилактики и лечения данных нарушений.

**Цель:** определить ультраструктурный субстрат нарушений микроциркуляторного русла миокарда при хроническом воздействии субтоксических концентраций газообразных серосодержащих поллютантов.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проведен на 36 белых нелинейных крысах-самцах от 30 до 860 суток постнатального онтогенеза. Были сформированы два типа групп экспериментальных животных: I группа – контрольные животные; II группа – животные, подвергающиеся воздействию серосодержащего газа. Каждая группа состояла из 3 подгрупп по 6 особей в каждой. Животные в них находились на тех этапах индивидуального развития, которые соответствовали детскому, взрослому и пожилому возрастам человека [5, 8] (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение экспериментальных животных в соответствии с периодами онтогенеза человека**

Человек	Лабораторные крысы	
	Период	Возраст, сутки
Детский	Неполовозрелый	36
Взрослый	Зрелый	435
Пожилой возраст	Старческий	810

В качестве токсического агента был применен природный дегидратированный газ Астраханского газоконденсатного месторождения. В экспериментах использовалась концентрация газа в газовой смеси, составляющая  $90 \pm 4 \text{ мг/м}^3$  по сероводороду, что в 30 раз больше предельно допустимой концентрации сероводорода для рабочих зон при одновременном присутствии углеводородов. Затравка серосодержащим газом проводилась 4 часа в осенне-зимние сезоны статическим методом с одновременным нахождением в камере 6 особей ежедневно в течение 30 дней, за исключением воскресных, строго с 10 до 14 часов, температура в камере составляла  $+22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ . Относительная влажность в ходе эксперимента повышалась с  $53 \pm 4 \%$  до  $66 \pm 6 \%$ .

Условия эксперимента и эвтаназия животных полностью соответствуют требованиям, изложенным в издании ВОЗ [6] и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 [1].

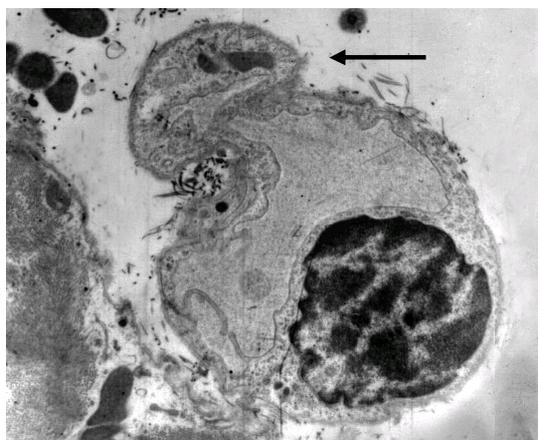
Контрольными являлись крысы аналогичных экспериментальным возрастным групп, которые по 6 особей находились также 4 часа в герметически закрытой затравочной камере в тех же условиях, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа.

Для использования метода трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) последователь-

но проводились: фиксация кусочка миокарда объемом 1 мм<sup>3</sup> в растворе глутаральдегида, постфиксация в растворе четырехоксида осмия, обезвоживание в спиртах восходящей концентрации, заливка в аралдит, приготовление ультратонких срезов на ультратоме LKB IV (Швеция), контрастирование ультратонких срезов на сетках насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца, просмотр и фотографирование на трансмиссионном электронном микроскопе Tesla BS 613 (Чехия).

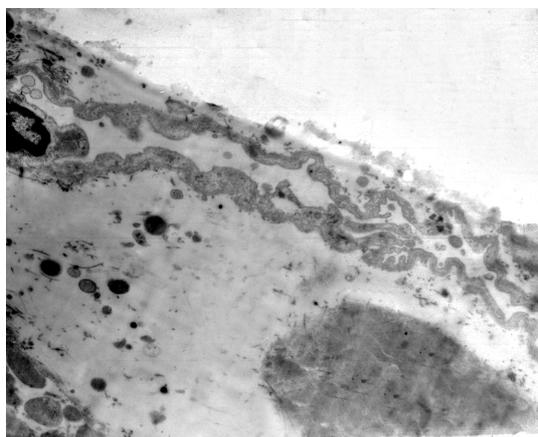
**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенные исследования показали, что хроническое воздействие субтоксических концентраций газообразных серосодержащих загрязнителей негативно влияет на ультраструктурную организацию гемокapилляров микроциркуляторного русла сердца на всех исследуемых этапах постнатального онтогенеза.

В неполовозрелом возрасте экспериментальных животных в цитоплазме эндотелиоцитов отмечается значительное количество микропиноцитозных везикул (рис. 1), чего нет в клеточных элементах стенки капилляров сердца в более старших возрастах. Данный факт говорит об интенсификации трансэндотелиального транспорта, которую еще можно обеспечить за счет сохранившихся ресурсов в неполовозрелом возрасте. На любом изученном этапе постнатального онтогенеза сама цитоплазма эндотелиоцитов утолщена, особенно в старческом периоде.



**Рис. 1. Гемокapилляр миокарда крысы 34 суток постнатального онтогенеза после воздействия серосодержащего газа. Начальные признаки уменьшения просвета капилляра. Утолщение эндотелиальной оболочки и ее инвагинация (стрелка). Увеличение × 10 000**

Обращает на себя внимание резкий отек перикапиллярного пространства, особенно выраженный у животных старческого возраста. При этом просвет капилляров сужен, наблюдается их деформация, прогрессирующая с увеличением возраста. В старческом периоде онтогенеза отмечается много (до 37 % от общего числа) резко извитых капилляров (рис. 2). Это может свидетельствовать в пользу предположения о токсическом угнетении контрактильного аппарата эндотелиоцитов.



**Рис. 2. Гемокapилляр миокарда крысы 783 суток постнатального развития после воздействия серосодержащего газа. Резкое сужение просвета капилляра и деформация эндотелиального слоя с его значительным и неравномерным утолщением. Увеличение × 10 000**

У экспериментальных животных, особенно часто в неполовозрелом возрасте, отмечается перикапиллярный фиброз, возможно, являющийся компенсаторной реакцией на угнетение контрактильного аппарата эндотелиоцитов.

Эндотелиоциты животных, подвергшихся воздействию серосодержащих поллютантов, часто (18–28 % от общего числа) образуют многочисленные инвагинации в просвет капилляра, несомненно, затрудняющие кровоток и усугубляющие токсическую гипоксию сердечной мышцы.

**Заключение.** Хроническое воздействие газообразных серосодержащих поллютантов в субтоксических концентрациях угнетает функцию сердечной мышцы не только посредством прямого токсического действия на кардиомиоциты и дисбаланса про- и антиоксидантных систем в них [21], но и за счет ухудшения условий микроциркуляции в сердце в ее основном обменном уровне – гемокапиллярах.

### Список литературы

1. Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики» // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. – 2003. – № 42. – С. 27–36.
2. Бучин, В. Н. Медико-экологические аспекты организации и охраны здоровья работников Астраханского газового комплекса и населения санитарно-защитной зоны / В. Н. Бучин // Вестник новых медицинских технологий. – 1993. – № 2. – С. 6–7.
3. Бучин, В. Н. Анализ состояния здоровья населения СЗЗ и рабочих АГК / В. Н. Бучин, Л. Д. Давыдова // Проблемы охраны здоровья и социальные аспекты освоения газовых месторождений России : тезисы докладов научно-практической конференции. – Астрахань : Волга, 1993. – С. 4–5.
4. Бучин, В. Н. Мониторинг состояния здоровья рабочих Астраханского газового комплекса и населения санитарно-защитной зоны / В. Н. Бучин, А. А. Резаев // Материалы юбилейной научной конференции Астраханского государственного медицинского института (к 75-летию со дня основания). – Астрахань : АГМИ, 1993. – С. 168–171.
5. Гелашвили, О. А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы / О. А. Гелашвили // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 22, № 4. – С. 125–126.
6. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. Принципы и методы оценки токсичности химических веществ. – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1981. – Ч. I : Международная программа по химической безопасности. – 312 с.
7. Гомазков, О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов / О. А. Гомазков // Успехи физиологических наук. – 2000. – Т. 31, № 4. – С. 48–62.
8. Западнюк, И. П. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк – Киев : Вища школа, 1983. – 381 с.
9. Иванов, К. П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции / К. П. Иванов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81, № 6. – С. 3–21.
10. Кароли, Н. А. Вазорегулирующая активность эндотелия и легочная гипертензия / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Терапевтический архив. – 2004. – № 12. – С. 39–44.
11. Козлов, В. И. Гистофизиология капилляров / В. И. Козлов. – СПб. : Наука, 1994. – 232 с.
12. Козлов, В. И. Морфологические показатели структурной организации микроциркуляторного русла / В. И. Козлов, В. В. Банин // Вопросы структурной организации и взаимодействия элементов в системе микроциркуляции. – М. : Изд-во 2-го Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова, 1976. – С. 26–37.
13. Козлов, В. И. Система микроциркуляции крови : клинико-морфологические аспекты изучения / В. И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – С. 84–101.
14. Куприянов, В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М. : Медицина, 1975. – 216 с.
15. Куприянов, В. В. Организация микроциркуляторного сосудистого русла и некоторые вопросы гемодинамики / В. В. Куприянов, В. И. Козлов // Вестник АМН СССР. – 1971. – № 11. – С. 56–67.
16. Лазько, А. Е. Гемомикроциркуляция в красном костном мозге в условиях воздействия серосодержащего газа / А. Е. Лазько, О. А. Овсянникова, Д. В. Карпеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5 (Ч. 1). – С. 167–171.
17. Лазько, А. Е. Влияние серосодержащих поллютантов на систему белков крови / А. Е. Лазько, А. П. Ярошинская // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 2. – С. 40.
18. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – М. : Медицина, 1984. – 63 с.
19. Luscher, T. F. Biology of endothelium / T. F. Luscher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 10, № 11. – P. 3–10.
20. Milby, T. H. Hydrogen sulfide intoxication. Review of the literature and report of unusual accident resulting in two cases of nonfatal poisoning / T. H. Milby // J. Occup. Med. – 1962. – № 4. – P. 431–437.

21. Saugstad, O. D. Oxidative stress in the newborn—a 30-year perspective / O. D. Saugstad // Biol. Neonate. 2005. – Vol. 88, № 3. – P. 228–236.

### References

1. Prikaz Minzdrava RF ot 19.06.2003 № 267 «Ob utverzhdenii pravil laboratornoj praktiki» [The order of Ministry of health dated 19.06.2003 No 267 “On the approval of the rules of laboratory practice”]. *Bjulleten' normativnyh aktov federal'nyh organov ispolnitel'noj vlasti* [Bulletin of normative acts of Federal Executive authorities]. 2003, no. 42, pp. 27–36.
2. Buchin V. N. Mediko-jekologicheskie aspekty organizacii i ohrany zdorov'ja rabotnikov Astrahanskogo gazovogo kompleksa i naselenija sanitarno-zashhitnoj zony [Medical and ecological aspects of organization and protection of workers' health of the Astrakhan gas complex and the population of the sanitary protection zone]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of New Medical Technologies], 1993, no. 2, pp. 6–7.
3. Buchin V. N., Davydova L. D. Analiz sostojanija zdorov'ja naselenija SZZ i rabochih AGK [Analysis of the health status of the population of sanitary protection zone and workers of the refinery]. Tezisy dokladov nauchno-prakticheskoy konferencii. «Problemy ohrany zdorov'ja i social'nye aspekty osvoenija gazovyh mestorozhdenij Rossii» [Abstracts of the scientific-practical conference “Problems of health protection and social aspects of developing the gas fields of Russia”]. Astrakhan, Volga, 1993, pp. 4–5.
4. Buchin V. N., Rezaev A. A. Monitoring sostojanija zdorov'ja rabochih Astrahanskogo gazovogo kompleksa i naselenija sanitarno-zashhitnoj zony [Monitoring the health of workers of Astrakhan gas complex and the population of the sanitary protection zone]. *Materialy jubilejnoj nauchnoj konferencii Astrahanskogo gosudarstvennogo medicinskogo instituta (k 75-letiju so dnja osnovanija)* [Proceedings of the jubilee scientific conference of Astrakhan State Medical Institute (75th anniversary from the day of Foundation)]. Astrakhan, Astrakhan State Medical Institute, 1993, pp. 168–171.
5. Gelashvili O. A. Variant periodizacii biologicheski shodnyh stadij ontogeneza cheloveka i krysy [Periodization variant of biologically similar stages of ontogenesis of human and rat]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2008, vol. 22, no. 4, pp. 125–126.
6. Gigienicheskie kriterii sostojanija okruzhajushhej sredy. Principy i metody ocenki toksichnosti himicheskikh veshhestv. Chast' I. Mezhdunarodnaja programma po himicheskoy bezopasnosti [Hygienic criteria of environmental condition. Principles and methods for assessing the toxicity of chemicals. Part I. The international programme on chemical safety]. Geneva, WHO, 1981, 312 p.
7. Gomazkov O. A. Molekuljarnye i fiziologicheskie aspekty indotelial'noj disfunkcii. Rol' jendogennyh himicheskikh reguljatorov [Molecular and physiological aspects of endothelial dysfunction. The role of endogenous chemical regulators]. *Uspehi fiziologicheskikh nauk* [Advances in Physiological Sciences], 2000, vol. 31, no. 4, pp. 48–62.
8. Zapadnjuk I. P., Zapadnjuk V. I., Zaharija E. A., Zapadnjuk B. V. Laboratornye zhivotnye [Laboratory animals]. Kiev, High school, 1983, 381 p.
9. Ivanov K. P. Uspehi i spornye voprosy v izuchenii mikroциркуляcii [Successes and controversial issues in the study of microcirculation]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova* [I.M. Sechenov Physiological Journal], 1995, vol. 81, no. 6, pp. 3–21.
10. Karoli N. A. Vazoregulirujushhaja aktivnost' jendotelija i legochnaja gipertonija [Vasoregulating activity of endothelium and pulmonary hypertension]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic archive]. 2004, no. 12, pp. 39–44.
11. Kozlov V. I. *Gistofiziologija kapillarov* [Histophysiology of capillaries]. St. Petersburg, Nauka, 1994, 232 p.
12. Kozlov V. I., Banin V. V. *Morfologicheskie pokazateli strukturnoj organizacii mikroциркуляtornogo rusla* [Morphological indicators of structural organization of microcirculation]. Voprosy strukturnoj organizacii i vzaimodejstvija jelementov v sisteme mikroциркуляcii [The issues of structural organization and interaction of elements in the microcirculation system]. Moscow, Izdatel'stvo 2-go Moskovskogo meditsinskogo instituta im. N.I. Pirogova [Publishing house of the 2d Moscow Medical Institute], 1976, pp. 26–37.
13. Kozlov V. I. Sistema mikroциркуляcii krovi: kliniko-morfologicheskie aspekty izuchenija [The system of microcirculation: clinical and morphological aspects of the study]. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляcija* [The regional circulation and microcirculation], 2006, vol. 5, pp. 84–101.
14. Kuprijanov V. V., Karaganov Ja. L., Kozlov V. I. *Mikroциркуляtornoe ruslo* [Microvasculature]. Moscow, Medicine, 1975, 216 p.
15. Kuprijanov V. V. Organizacija mikroциркуляtornogo sosudistogo rusla i nekotorye voprosy gemodinamiki [Organization of microcirculatory bloodstream and some problems of hemodynamics]. *Vestnik AMN SSSR* [Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR], 1971, no. 11, pp. 56–67.
16. Lazko A. E., Ovsjannikova O. A., Karpeeva D. V. Gemomikroциркуляcija v krasnom kostnom mozge v uslovijah vozdejstvija serosoderzhashhego gaza [Hemomicrocirculation in the red marrow under the conditions of chronic exposure to sulfur-containing gas]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2012, no. 5 (part 1), pp. 167–171.

17. Lazko A. E., Yaroshinskaja A. P. Vlijanie serosoderzhashchih polljutantov na sistemu belkov krovi [Influence of sulphur pollutants on the system of blood proteins]. *Uspehi sovremenno ego estestvoznani ja* [Advances in current natural sciences], 2006, no. 2, p. 40.
18. Chernuh A. M., Aleksandrov P. N., Alekseev O. V. *Mikrocirkuljacija* [Microcirculation]. Moscow, Medicine, 1984, 63 p.
19. Luscher T. F., Barton M. Biology of endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997, vol. 10, no. 11, pp 3–10.
20. Milby T. H. Hydrogen sulfide intoxication. Review of the literature and report of unusual accident resulting in two cases of nonfatal poisoning. *J. Occup. Med.* 1962, no. 4, pp. 431–437.
21. Saugstad O. D. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. *Biol. Neonate.* 2005, vol. 88, no. 3, pp. 228–236.

УДК 615.322+547.963.61.001.6

© М.В. Лахтин, С.С. Афанасьев, В.М. Лахтин, В.А. Алешкин, А.В. Караулов, А.В. Алешкин, Ю.В. Несвижский, А.Л. Байракова, М.С. Афанасьев, Е.А. Воропаева, 2014

## **ВЛИЯНИЕ ЛЕКТИНОВ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ НА УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫЙ И ПРОБИОТИЧЕСКИЙ КОМПАРТМЕНТЫ МИКРОБИОЦЕНОЗА БИОТОПА ЧЕЛОВЕКА**

*Лахтин Михаил Владимирович*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

*Афанасьев Станислав Степанович*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

*Лахтин Владимир Михайлович*, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

*Алешкин Владимир Андрианович*, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

*Караулов Александр Викторович*, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

*Алешкин Андрей Владимирович*, доктор биологических наук, магистр делового администрирования, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

*Несвижский Юрий Владимирович*, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

*Байракова Александра Львовна*, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

**Афанасьев Максим Станиславович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

**Воропаева Елена Александровна**, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-532-03-22, e-mail: voropaeva2011@gmail.ru.

Обобщены собственные данные о действии пробиотических лектинов против клинических штаммов видов *Candida*. Показаны различия действия пробиотических лектинов на *C. non-albicans*. Сформулированы новые признаки патогенности кандид. С помощью лектинов Ацилакта проведен скрининг штаммов лактобацилл здорового урогенитального биотопа человека. Популяции лактобацилл классифицированы в группы. Результаты указывают на регуляторные сигнальные свойства лектинов пробиотических микроорганизмов в отношении обоих антагонистических компартментов (условно-патогенного и пробиотического) микробиоценоза биотопа.

**Ключевые слова:** лектины, пробиотики, лактобациллы, бифидобактерии, *Candida*, биотоп.

### **INFLUENCE OF THE PROBIOTIC BACTERIAL LECTINS ON POTENTIALLY PATHOGENIC AND PROBIOTIC COMPARTMENTS OF THE HUMAN BIOTOPE MICROBIOCENOSIS**

**Lakhtin Mikhail V.**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

**Afanasiev Stanislav S.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Deputy Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

**Lakhtin Vladimir M.**, Dr. Sci. (Biol.), Chief Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

**Aleshkin Vladimir A.**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

**Karaulov Aleksandr V.**, Corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

**Aleshkin Andrey V.**, Dr. Sci. (Biol.), MBA, Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

**Nesvizhsky Yury V.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty for Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

**Bayrakova Aleksandra L.**, Cand. Sci. (Biol.), Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

**Afanasiev Maxim S.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

**Voropaeva Elena A.**, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-532-03-22, e-mail: voropaeva2011@gmail.ru.

The article summarizes own results on interactions between probiotic bacterial lectins and clinical strains of *Candida* species. It shows differences of probiotic lectin actions towards *C. non-albicans*. It formulates new features of pathogenicity of *Candida*. Screening of *Lactobacillus* isolates of a healthy urogenital human biotope has been performed using *Acilact* lectins. *Lactobacilli* populations have been classified into groups. Results indicate regulatory discriminative stimulus properties of lectins of probiotic microorganisms towards both potentially pathogenic and probiotic

compartments of the human biotope microbiocenosis.

**Key words:** *lectins, probiotics, lactobacilli, bifidobacteria, Candida, biotope.*

**Введение.** Исследование пробиотических процессов в организме человека является долговременной стратегической задачей [3]. Лектиновые процессы распознавания широко распространены в биоэкосистемах [4, 13, 14]. Роль лектинов пробиотиков во взаимоотношениях условно-патогенного и пробиотического компартментов микробиоценоза биотопа недостаточно исследована.

**Цель:** оценить роль лектинов пробиотических микроорганизмов (ЛПИ) в микробиоценозе биотопа урогенитального тракта.

**Материалы и методы исследования.** Источниками лектинов служили штаммы *L. helveticus* NK1, *L. helveticus* 100<sub>аш</sub> и *L. casei/paracasei* K<sub>3</sub>III<sub>24</sub> пробиотика «Ацилакт» (табл. 1). Лектины использовали в субгеммагглютинирующих концентрациях. Препараты лектинов лактобацилл (ЛЛ) и лектины бифидобактерий (ЛБ) получали из культуральной жидкости с использованием фракционирования супернатанта и изоэлектрофокусирования в полиакриламидном геле [11]. Лектины взаимодействовали с маннанами и муцинами. Препараты пробиотических лектинов не содержали оксидазоредуктазной системы.

Таблица 1

**Пробиотические штаммы лактобацилл и бифидобактерий человека, использованные в качестве источников лектинов**

Виды*, штаммы	Предшествующие названия	Примеры использования в пробиотиках
<i>L. helveticus</i> NK1	<i>L. acidophilus</i> NK1	Ацилакт, Нормоспектрум, Полибактерин
<i>L. casei/paracasei</i> K <sub>3</sub> III <sub>24</sub>	<i>L. acidophilus</i> K <sub>3</sub> III <sub>24</sub>	Ацилакт, Нормоспектрум
<i>L. helveticus</i> 100 <sub>аш</sub>	<i>L. acidophilus</i> 100 <sub>аш</sub>	Ацилакт
<i>B. longum</i> MC-42	<i>B. adolescentis</i> MC-42	Бифидин
<i>B. bifidum</i> № 1	<i>B. bifidum</i> № 1	Бифидок, Бифидумбактерин

Примечание: \* – [2, 9] источники литературы

Клинические штаммы видов *Candida* изолировали из урогенитального тракта пациентов, наблюдавшихся в Клиническом диагностическом центре ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора. Виды рода *Candida* идентифицировали с помощью стандартных хромогенных агаровых сред (HiMedia Lab. Pvt. Ltd., Индия). Биотопы, из которых были выделены клинические штаммы кандид, характеризовались дефицитом пробиотических бактерий (табл. 2). Штаммы *Candida* выращивали на агаре со средой Сабуро в стандартных условиях при 37 °С 1–2 суток [6]. В работе использованы также суспензионные культуры штаммов кандид [7].

Таблица 2

**Характеристика урогенитальных клинических штаммов *Candida non-albicans*, использованных в работе**

Виды	Штаммы	Лактобациллы в образцах, КОЕ/мл	Бифидобактерии в образцах
<i>C. tropicalis</i>	73	> 10 <sup>5</sup>	Нет
<i>C. tropicalis</i>	633	> 10 <sup>4</sup>	Нет
<i>C. tropicalis</i>	665	> 10 <sup>4</sup>	Нет
<i>C. tropicalis</i>	738	> 10 <sup>4</sup>	Нет
<i>C. krusei</i>	396	> 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>3</sup>
<i>C. krusei</i>	584	Нет	Нет
<i>C. krusei</i>	660	> 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>3</sup>
<i>C. krusei</i>	687	> 10 <sup>5</sup>	> 10 <sup>3</sup>

Лактобациллы выращивали 2–3 суток при 37 °С в анаэробных генбоксах (GENbox, BioVerieux, Франция) на среде *Lactobacillus* MRC Agar (HiMedia Lab., Индия), а также с использованием среды Шадлера [Shaedler] на агаровой основе. Бактерии культивировали в стандартных условиях в присутствии диск-лектинов на агаре или после внесения лектинов в суспензии бактерий с известной оптической плотностью (D<sub>540</sub>) [6, 7]. Рассчитывали количество колониеобразующих единиц КОЕ/мл с учетом разведений препарата лектинов.

Определение концентрации культуры по оптической плотности (D<sub>540</sub>) проводили на денситометре (Densi-la-Meter, Erba Lachema, Чешская Республика). Диск-лектины получали и использовали так, как описано ранее [6, 12]. На агаре измеряли диаметры зон вокруг дисков с отсутствием роста бактерий.

Анализ взаимодействия лектинов и суспензий *Candida* в микропанели проводили так, как опи-

сано ранее [7]. Измеряли оптическую плотность ( $D_{620}$ , светофильтр 620 нм) с использованием ридера Multiscan EX (ThermoLabsystems, Helsinki, Finland).

Все результаты усреднены не менее чем по трем измерениям. При сравнении величин использовали критерий Стьюдента ( $t$ ), с оценкой  $p < 0,05$ , подтверждающей статистическую достоверность различий.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Ранее было показано и охарактеризовано антипатогенное действие ЛП против клинических штаммов различных видов кандид и стафилококков [6, 7, 12, 17]. Выявлено, что патогенность видов кандид коррелирует не только с их чувствительностью к антимикотикам, но и присутствием ЛП. Так, антимикотическое действие ЛП было более выраженным к клиническим штаммам *C. albicans* (более патогенны по сравнению с *C. tropicalis* и *C. krusei*) при сравнении с штаммами видов *C. non-albicans* (*C. tropicalis* и *C. krusei*). В одинаковых условиях эксперимента выраженность взаимодействия ЛП с кандидами статистически достоверно различалась между видами и уменьшалась в ряду снижения патогенности вида [6, 7].

Характер взаимодействия ЛЛ со штаммами лактобацилл в суспензиях указывает на наличие трех групп лактобацилл в нормальном урогенитальном биоценозе человека (табл. 3 и 4). Группа III не выявлялась при высоких плотностях суспензий (табл. 3), по-видимому, из-за усиления лектин-независимых межклеточных взаимодействий. Группа III достоверно отличалась от групп I или II. Поэтому в дальнейшем использовались суспензии бактерий с плотностями 0,5–1,0, позволяющие одновременно исследовать большее число активностей лектинов. Такие плотности суспензий при исследовании влияния лектинов использовались как оптимальные и ранее (в отношении других микроорганизмов) [7]. По мере снижения рабочей концентрации ЛЛ усиливались различия между группами I и II, или II и III, которые становились статистически достоверными при субцитотоагглютинирующих дозах лектинов. Достоверность различий между I и II группами усиливалась при повышенной плотности суспензий. Препарат ЛЛ в разбавлениях в 10–1 000 раз проявлял бактериостатическое действие в отношении штаммов 296, 2, 14 и 30. Препарат оказывал умеренное бактериостатическое действие на штаммы 21 и 51 при разбавлениях 1 : 100 и выше. Исследование ЛЛ в более широком диапазоне концентраций в отношении изолята 856 показало выраженное бактериостатическое действие препарата в разбавлениях в 10–1 000 раз. Значение плотности суспензии ( $D_{540}$ ) лактобацилл до внесения лектинов мало влияло на характер взаимодействия препарата с клетками.

Таблица 3

**Взаимодействие лектинов лактобацилл с суспензиями штаммов лактобацилл, изолированных из нормального урогенитального биоценоза человека**

Штаммы	Разведение препарата					
	1 : 10 А	1 : 100 Б	1 : 1 000 В	1 : 10 Г	1 : 100 Д	1 : 1 000 Е
2	50,0 ± 10,0	4,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5	10,0 ± 2,0	3,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5
9	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0
14	5,0 ± 1,0	4,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5	5,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5
15	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0
21	5,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5	5,0 ± 1,0	4,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5
30	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	10,0 ± 2,0	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5
51	5,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	10,0 ± 2,0	5,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0
53	5,0 ± 1,0	4,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5	5,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5
54	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0
215	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0
239	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	5,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5
288	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0
296	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	50,0 ± 10,0	50,0 ± 10,0	3,0 ± 1,0
664	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0
683	1,0 ± 0,5	5,0 ± 1,0	6,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0	5,0 ± 1,0
856	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,5	50,0 ± 10,0	5,0 ± 1,0	1,0 ± 0,5

*Примечание: в рядах разбавления лектинов для каждого штамма даны значения относительной выраженности числа бактерий в одном и том же объеме суспензии [15] через сутки контакта с ЛЛ; использовали суспензии с плотностью 0,5 (А, Б, В) или 5,0 (Г, Д, Е) при 540 нм [15]; стоковая концентрация лектинов – 100 мкг/мл*

**Группы лактобацилл, выявленные в нормальном урогенитальном биотопе человека, по данным взаимодействия с лектинами**

Группы штаммов	Разведение препарата					
	1 : 10 А	1 : 100 Б	1 : 1 000 В	1 : 10 Г	1 : 100 Д	1 : 1 000 Е
I (9, 15, 54, 215, 288, 296, 664, 856)	4,43 ± 1,51	4,00 ± 1,85	4,01* ± 1,26	5,00 ± 0,00	5,00* ± 0,00	5,00* ± 0,00
II (2, 14, 21, 51, 53)	14,00 ± 7,48	3,20 ± 1,30	1,00* ± 0,00	7,00 ± 2,74	3,60* ± 0,89	1,40* ± 0,88
III (30, 239, 683)	2,33 ± 2,31	3,67 ± 2,71	7,00* ± 2,65	Нет	Нет	Нет

*Примечание: группы штаммов включают в себя: I – резистентные к ЛЛ (не реагируют на изменение концентрации ЛЛ); II – для чувствительности требуются относительно высокие концентрации ЛЛ (снижение чувствительности по мере снижения концентрации ЛЛ); III – чувствительность к низким концентрациям ЛЛ (сенсорные штаммы: возрастание чувствительности к ЛЛ по мере снижения их концентрации); даны значения относительной выраженности числа бактерий в одном и том же объеме суспензии через сутки контакта с ЛЛ; суспензии с плотностью 0,5 (А, Б, В) или 5,0 (Г, Д, Е); \*различия достоверны в случаях В между группами I и II или между группами II и III ( $p < 0,05$ ), а также в случаях Д между группами I и II ( $p < 0,01$ ) и Е между группами I и II ( $p < 0,01$ ); исходная концентрация лектинов – 100 мкг/мл*

Результаты дополнительных исследований различных концентраций препарата в условиях роста культуры на плотной дифференциальной среде в присутствии дисков с ЛЛ подтвердили антагонистическое действие катионных ЛЛ в отношении лактобацилл в разбавлениях 1 : 10 и 1 : 100 (табл. 5). Результаты были сходны с данными, полученными другим методом (табл. 3, 4). Препарат ЛЛ оказывал выраженное или умеренное бактериостатическое действие в отношении ряда штаммов. Суспензии лактобацилл с плотностью 2 позволяли более отчетливо выявлять эффект супрессии роста по сравнению с суспензиями с плотностью 1.

Таблица 5

**Взаимодействие лектинов лактобацилл поверхности дисков с штаммами лактобацилл, изолированных из нормального урогенитального биотопа человека**

Группы штаммов	Разведения препарата			
	1 : 10 А	1 : 10 Б	1 : 100 В	1 : 100 Г
I (14, 51, 215, 288, 664, 683)	15,17 ± 1,83	14,50* ± 1,22	14,51 ± 1,23	15,49* ± 1,22
II (2, 15, 21, 30, 53, 54, 296)	15,57 ± 2,82	15,00* ± 1,55	16,14 ± 3,18	19,43* ± 3,10
III (9, 239, 856)	14,67 ± 1,15	23,67* ± 6,32	14,66 ± 1,16	18,33 ± 5,86

*Примечание: исходные суспензии лактобацилл с плотностью 2 (А, В) или 1 (Б, Г). Даны диаметры зон отсутствия роста (мм); группы лактобацилл включают в себя относительно устойчивые штаммы к ЛЛ (I), штаммы с слабой чувствительностью к ЛЛ (II) и штаммы с повышенной чувствительностью к ЛЛ (III); \*различия достоверны в случае Б между группами I или II и III ( $p < 0,05$ ) и в случае Г между группами I и II ( $p < 0,05$ ); исходная концентрация лектинов – 100 мкг/мл*

С учетом данных таблиц 1 и 2 штаммы лактобацилл были разделены на функциональные группы (табл. 6). В работе установлены взаимоотношения между лектинами, продуцируемыми пробиотическими бактериями (их консорциумами, как в случае пробиотика «Ацилакт»), и варьирующими популяциями полезной микрофлоры (на примере лактобацилл).

Таблица 6

**Функциональное типирование по группам популяций лактобацилл нормофлоры урогенитального биотопа на основании их отношения к лектинам пробиотических лактобацилл**

Группы	Штаммы	Отношение к лектинам	Предполагаемые функции популяций в биотопе, важные для биотехнологии
1	2	3	4
I	215, 664, 288	Устойчивые в различных условиях тестирования	Пробиотик-подобные популяции, устойчивые к сигналам экзобиотиков
II, III	2, 9, 14, 15, 21, 30, 51, 53, 54, 239, 296, 683, 856	Чувствительные	Модулируемый/управляемый пробиотическим компартментом пул популяций

1	2	3	4
II/I, I/II	14, 15, 51, 54, 296	Устойчивые в одних и слабо супрессируемые в других условиях	Близкие к пробиотик-подобным популяции с обратимыми изменениями
III/I, I/III	9, 683	Устойчивые в одних и слабо индуцируемые в других условиях	Близкие к пробиотик-подобным популяции с обратимыми изменениями
II/III	30, 856	Выраженно модулируемые	Сенсорные/сигнальные, образующие инфосеть, участники чувства кворума (QS)
II	2, 21, 53	Супрессируемые выраженно и умеренно	Мишени элиминации пробиотиками: ослабленные, неконкурентные, слабо измененные в сторону патологии
III	239	Выраженно индуцируемый	Активный участник чувства кворума (QS), вовлекаемый в регуляцию плотности популяции

Лектиновые системы потенциального пробиотического компартмента биотопов (на примере лактобацилл и бифидобактерий) реализуют спектр полезных для человека активностей и тем самым участвуют в сигнальных коммуникациях в направлениях «Микроб – Микроб» и «Микроб – Хозяин» [5, 11, 12]. Другими авторами подтверждено наличие у лактобацилл наборов муцин-связывающих белков с мало исследованными свойствами [16, 18]. Участие белковых компонентов пробиотических бактерий в сети коммуникаций типа чувства кворума [QS: quorum sensing] и перекрестного разговора [cross-talking] в обоих направлениях в настоящее время находит новые подтверждения [8, 10, 16]. Анализ секретома лактобацилл выявил набор типов лектиновых и сходных с лектинами ключевых метаболомных белков, в том числе «сброшенных» с клеточной поверхности [16, 18]. Можно ожидать, что экспонирование на поверхности лактобацилл сходных с препаратом ЛЛ муцин-связывающих белков (характерно для пробиотических хорошо адгезирующих лактобацилл) не будет приводить к существенным взаимодействиям таких популяций с ЛЛ (возможен скрининг кандидатных пробиотических штаммов). Экспонирование гидрофобных липотейхоевых кислот, наоборот, усилит взаимодействие таких популяций лактобацилл с ЛЛ, что может привести к модуляции дальнейшего роста биомассы. В то же время присутствие на поверхности гидрофильных экзополимеров (экзополисахаридов и других) может обеспечить другую направленность сорбции ЛЛ и тем самым вызвать другого рода метаболические активности таких популяций. Вместе с тем можно говорить о влиянии ЛЛ на синергидное кофункционирование потенциального консорциума лактобацилл биотопа. В этом смысле систему «Популяции лактобацилл – эндогенные ЛЛ» можно рассматривать как саморегулирующуюся, обеспечивающую здоровый статус биотопа. Учитывая штаммовый состав Ацилакта [1], можно предположить участие ЛЛ в регуляции межвидовых и внутривидовых взаимоотношений лактобацилл в биотопе.

**Заключение.** Лектины пробиотической нормофлоры вовлекаются в процессы чувства кворума лактобацилл в условиях совместной инкубации. Результаты свидетельствуют о наличии ауторегуляторных, дифференцированно модулирующих рост популяций лактобацилл активностей лектинов пробиотиков. Полученные данные подтверждаются и другими исследователями, показавшими, что изменение локальной концентрации (плотности суспензии) популяций лактобацилл в условиях выживания и стресса регулирует метаболическую сеть и обратимый морфогенез лактобацилл [2, 5]. Лектины пробиотических микроорганизмов в организме человека активно участвуют в сигнальном мониторинге поддержки здорового статуса биотопа: осуществляют надзор против экспрессии негативных свойств условно-патогенной микрофлоры (потенциально патогенного компартмента биотопа); поддерживают пробиотическую микрофлору (при ее отсутствии имитируют функции пробиотиков); кофункционируют с защитными системами человека. Сигнальный характер взаимоотношений имеет место как в горизонтальном направлении (Микроб – Микроб), так и в направлении высокоиерархического интерактома человека.

Полученные данные указывают на новые перспективные области применения лектинов пробиотиков в индустриальной (скрининг и отбор про- и синбиотических консорциумов) и медицинской (использование лектинов как вспомогательных ингредиентов лекарств) биотехнологии и микробиологии.

### Список литературы

1. Ботина, С. Г. Молекулярно-биологические подходы к отбору бактериальных культур при создании заквасок для биотехнологии : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / С. Г. Ботина. – М., 2011. – 46 с.
2. Голод, Н. А. Адаптация молочнокислых бактерий к неблагоприятным для роста условиям / Н. А. Голод, Н. Г. Лойко, А. Л. Мулюкин, А. Л. Нейматов, Л. И. Воробьева, Н. Е. Сузина, Е. Ф. Шаненко, В. Ф. Гальченко, Г. И. Эль-Регистан // Микробиология. – 2009. – Т. 78, № 3. – С. 317–327.
3. Лахтин, В. М. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего / В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Ю. В. Несвижский, В. В. Поспелова, М. В. Лахтин, Е. А. Воропаева, Ю. В. Черепанова, Ю. В. Агапова // Вестник РАМН. – 2008. – № 2. – С. 33–44.
4. Лахтин, М. В. Лектин-гликоконъюгатные системы в организме человека / М. В. Лахтин, А. В. Караулов, В. М. Лахтин, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Ю. В. Несвижский, М. С. Афанасьев, Е. А. Воропаева, А. В. Алешкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 27–36.
5. Лахтин, М. В. Роль лектинов пробиотических микроорганизмов в жизнеобеспечении макроорганизма / М. В. Лахтин, В. А. Алешкин, В. М. Лахтин, Ю. В. Несвижский, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова // Вестник РАМН. – 2010. – № 2. – С. 3–8.
6. Лахтин, М. В. Поведение патогенных грибов рода *Candida* в присутствии пробиотических лектинов / М. В. Лахтин, В. А. Алешкин, В. М. Лахтин, Х. М. Галимзянов, С. С. Афанасьев, А. В. Караулов, Ю. В. Несвижский, А. Л. Байракова, Е. А. Воропаева, А. В. Алешкин, Е. О. Рубальский // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 73–76.
7. Лахтин, М. В. Поведение *Candida tropicalis* и *Candida krusei* в присутствии пробиотических лектинов / М. В. Лахтин, В. А. Алешкин, В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, А. В. Караулов, Х. М. Галимзянов, Ю. В. Несвижский, А. Л. Байракова, Е. А. Воропаева, А. В. Алешкин, Е. О. Рубальский // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 97–101.
8. Петров, Л. Н. QS-системы у бактерий и перспективы создания новых метаболитных пробиотических препаратов / Л. Н. Петров, Т. Я. Вахитов, В. М. Бондаренко, А. А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2006. – № 1. – С. 38–45.
9. Субботина, М. Е. Разработка методики генотипирования бифидобактерий на основе двухлокусного секвенирования с целью видовой идентификации штаммов : автореф. дис. ... канд. биол. наук / М. Е. Субботина. – М., 2009. – 21 с.
10. Bernardo, D. Microbiota/host crosstalk biomarkers: regulatory response of human intestinal dendritic cells exposed to *Lactobacillus* extracellular encrypted peptide / D. Bernardo, B. Sanchez, H. O. Al-Hassi, E. R. Mann, M. C. Urdaci, S. C. Knight, A. Margolles // PLoS ONE. 2012. – Vol. 7, № 5. – e36262. doi:10.1371.
11. Lakhtin, V. M. *Lactobacillus* and bifidobacterial lectins as possible signal molecules regulating intra- and interpopulation bacteria-bacteria and host-bacteria relationships. Part I. Methods of bacterial lectin isolation, physico-chemical characterization and some biological activity investigation / V. M. Lakhtin, M. V. Lakhtin, V. V. Pospelova, B. A. Shenderov // Microb. Ecol. Health. Dis. – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 55–60.
12. Lakhtin, M. V. Probiotic *Lactobacillus* and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of pathogen biofilm destructors / M. V. Lakhtin, V. A. Aleshkin, V. M. Lakhtin, S. S. Afanasyev, L. V. Pozhalostina, V. V. Pospelova // Probiotics & Antimicrobial Proteins. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 186–196.
13. Lakhtin, V. M. Lectins of living organisms. The overview / V. M. Lakhtin, M. V. Lakhtin, V. A. Aleshkin // Anaerobe. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 452–455.
14. Lakhtin, M. V. Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily / M. V. Lakhtin, V. M. Lakhtin, V. A. Aleshkin, S. S. Afanasyev // Beneficial Microbes. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 155–165.
15. Lakhtin, M. V. Interaction of probiotic bacterial lectins to *Candida* species / M. V. Lakhtin, V. M. Lakhtin, A. Bajrakova, A. V. Aleshkin, S. S. Afanasyev, V. A. Aleshkin // Materiály VIII mezinárodní vědecko – praktická conference «Věda a technologie : krok do budoucnosti – 2012». – Díl 29. Biologické vědy: Praha. Publishing House «Education and Science». ISBN 978-966-8736-05-6.
16. Lebeer, S. Genes and molecules of lactobacilli supporting probiotic action / S. Lebeer, J. Van Der Leyden, S. C. J. De Keersmaecker // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2008. – Vol. 72. – P. 728–764.
17. Probiotics. Режим доступа : <http://www.intechopen.com/books/probiotics>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 11.01.2013.
18. Zhou, M. LAB-Secretome: a genome-scale comparative analysis of the predicted extracellular and surface-associated proteins of lactic acid bacteria / M. Zhou, D. Theunissen, M. Wels, R. J. Siezen // BMC Genomics. – 2010. – Vol. 11. – P. 651.

## References

1. Botina S. G. *Molekulyarno-biologicheskie podkhody k otboru bakterial'nykh kul'tur pri sozdanii zakvasok dlya biotekhnologii: avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk* [Molecular biological approaches to the selection of bacterial culture when fermenting for biotechnology. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 2011, 46 p.
2. Golod N. A., Loyko N. G., Mulyukin A. L., Neymatov A. L., Vorobeva L. I., Suzina N. E., Shanenko E. F., Gal'chenko V. F., El-Registan G. I. Adaptatsiya molochnokislykh bakteriy k neblagopriyatnym dlya rosta usloviyam [Adaptation of lactic acid bacteria to unfavourable conditions]. *Mikrobiologiya* [Microbiology], 2009, vol. 78, no. 3, pp. 317–327.
3. Lakhtin V. M., Afanasev S. S., Aleshkin V. A., Nesvizhskiy Yu. V., Pospelova V. V., Lakhtin M. V., Voropaeva E. A., Cherepanova Yu. V., Agapova Yu. V. Strategicheskie aspekty konstruirovaniya probiotikov budushchego [Strategic aspects of development of future probiotics]. *Vestnik RAMN* [Herald of RAMS], 2008, no. 2, pp. 33–44.
4. Lakhtin M. V., Karaulov A. V., Lakhtin V. M., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Nesvizhskiy Yu. V., Afanas'ev M. S., Voropaeva E. A., Aleshkin A. V. Lektin-glikokonyugatnye sistemy v organizme cheloveka [Lectin – glycoconjugates systems in the human organism]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology], 2012, no. 1, pp. 27–36.
5. Lakhtin M. V., Aleshkin V. A., Lakhtin V. M., Nesvizhskiy Yu. V., Afanasev S. S., Pospelova V. V. Rol' lektinov probioticheskikh mikroorganizmov v zhizneobespechenii makroorganizma [The role of lectins of probiotic microorganisms in life support of a macroorganism]. *Vestnik RAMN* [Herald of RAMS], 2010, no. 2, pp. 3–8.
6. Lakhtin M. V., Aleshkin V. A., Lakhtin V. M., Galimzyanov Kh. M., Afanas'ev S. S., Karaulov A. V., Nesvizhskiy Yu. V., Bayrakova A. L., Voropaeva E. A., Aleshkin A. V., Rubal'skiy E. O. Povedenie patogennykh gribov roda *Sandida* v prisutstvii probioticheskikh lektinov [The behavior of *Candida* pathogenic fungi in the presence of probiotic lectins]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 73–76.
7. Lakhtin M. V., Aleshkin V. A., Lakhtin V. M., Afanas'ev S. S., Karaulov A. V., Galimzyanov Kh. M., Nesvizhskiy Yu. V., Bayrakova A. L., Voropaeva E. A., Aleshkin A. V., Rubal'skiy E. O. Povedenie *Candida tropicalis* i *Candida krusei* v prisutstvii probioticheskikh lektinov [The behavior of *Candida tropicalis* and *Candida krusei* in the presence of probiotic lectins]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 3, pp. 97–101.
8. Petrov L. N., Vakhitov T. Ya., Bondarenko V. M., Vorob'ev A. A. QS-sistemy u bakteriy i perspektivy sozdaniya novykh metabolitnykh probioticheskikh preparatov [QS-systems of bacteria and opportunities for creation of new metabolic probiotics]. *Vestnik RAMN* [Herald of RAMS], 2006, no. 1, pp. 38–45.
9. Subbotina M. E. *Razrabotka metodiki genotipirovaniya bifidobakteriy na osnove dvukhlokusnogo sekvenirovaniya s tsel'yu vidovoy identifikatsii shtammov: avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [Development of a method of bifidobacteria genotyping on the basis of dual-locus sequencing to identify the strain species. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 2009, 21 p.
10. Bernardo, D., Sanchez B., Al-Hassi H. O., Mann E. R., Urdaci M. C., Knight S. C., Margolles A. Microbiota/host crosstalk biomarkers: regulatory response of human intestinal dendritic cells exposed to *Lactobacillus* extracellular encrypted peptide *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 5: e36262. doi:10.1371.
11. Lakhtin, V. M., Lakhtin M. V., Pospelova V. V., Shenderov B. A. *Lactobacillus* and bifidobacterial lectins as possible signal molecules regulating intra- and interpopulation bacteria-bacteria and host-bacteria relationships. Part I. Methods of bacterial lectin isolation, physicochemical characterization and some biological activity investigation. *Microb. Ecol. Health. Dis.*, 2006, vol. 18, no. 1, pp. 55–60.
12. Lakhtin M. V., Alyoshkin V. A., Lakhtin V. M., Afanasyev S. S., Pozhalostina L. V., Pospelova V. V. Probiotic *Lactobacillus* and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of pathogen biofilm destructors. *Probiotics & Antimicrobial Proteins*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 186–196.
13. Lakhtin V. M., Lakhtin M. V., Aleshkin V. A. Lectins of living organisms. The overview. *Anaerobe*, 2011, vol. 17, no. 6, pp. 452–455.
14. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Aleshkin V. A., Afanasiev S. S. Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily. *Beneficial Microbes.*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 155–165.
15. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Bajrakova A., Aleshkin A. V., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A. Interaction of probiotic bacterial lectins to *Candida* species. Materiály VIII mezinárodní vědecko - praktická konference «Věda a technologie: krok do budoucnosti – 2012». – Díl 29. Biologické vědy: Praha. Publishing House «Education and Science». ISBN 978-966-8736-05-6.
16. Lebeer S., Van Der Leyden J., De Keersmaecker S. C. J. Genes and molecules of *Lactobacilli* supporting probiotic action. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2008, vol. 72, pp. 728–764.
17. Probiotics. Available at: <http://www.intechopen.com/books/probiotics> (accessed 11 January 2013).
18. Zhou M., Theunissen D., Wels M., Siezen R. J. LAB-Secretome: a genome-scale comparative analysis of the predicted extracellular and surface-associated proteins of lactic acid bacteria. *BMC Genomics*, 2010, vol. 11, pp. 651.

## **ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ЛОТОСА ОРЕХОНОСНОГО НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

*Ломтева Наталья Аркадьевна*, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной биологии, генетики и биохимии, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел. : (8512) 52-49-95, e-mail: aspu@aspu.ru.

*Кондратенко Елена Игоревна*, доктор биологических наук, профессор, декан биологического факультета, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел. : (8512) 52-49-99, e-mail: aspu@aspu.ru.

*Бони Арсен Армель*, аспирант кафедры молекулярной биологии, генетики и биохимии, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел. : (8512) 52-49-99, e-mail: aspu@aspu.ru.

*Сомотруева Марина Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Изучено влияние экстрактов листьев, лепестков, плодов и семян Лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*) на показатели фагоцитоза, а также на лейкоцитарную формулу лабораторных животных. Анализ полученных результатов позволил выявить наличие у экстрактов Лотоса орехоносного иммуностимулирующих свойств, степень выраженности и направленности которых определяется видом экстракта. Установлено, что экстракты плодов и листьев Лотоса орехоносного оказывают преимущественное активирующее влияние на макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета, тогда как экстракт семян в большей степени воздействует на клетки крови, ответственные за реализацию специфических иммунных реакций.

*Ключевые слова:* экстракты листьев, лепестков, коробочек и семян Лотоса орехоносного; фагоцитоз; лейкоцитарная формула.

## **THE INFLUENCE OF NELUMBO NUCIFERA EXTRACTS ON LEUCOCYTE FORMULA AND PHAGOCYtic ACTIVITY OF NEUTROPHILS OF THE LABORATORY ANIMALS PERIPHERAL BLOOD**

*Lomteva Natalia A.*, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State University, 1, Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-49-99, e-mail: aspu@aspu.ru.

*Kondratenko Elena I.*, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Dean of the Biological Faculty, Astrakhan State University, 1, Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-49-99, e-mail: aspu@aspu.ru.

*Boni Arsen A.*, Post-graduate student, Astrakhan State University, 1, Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-49-99, e-mail: aspu@aspu.ru.

*Samotrueva Marina A.*, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The influence of extracts of *Nelumbo nucifera* leaves, petals, fruits and seeds on phagocytosis and leukocyte formula of laboratory animals was studied. Analysis of the results revealed that *Nelumbo nucifera* extracts had immunotropic properties and its effects was determined by the kind of extract. Extracts of *Nelumbo nucifera* leaves and fruits had activating effect on macrophage-phagocytic immunity and seed extract affected on the blood cells of specific immune responses.

*Key words:* extracts of *Nelumbo nucifera* leaves, petals, fruits and seeds; phagocytosis; leukocyte formula.

**Введение.** В настоящее время значительно возрос интерес исследователей к препаратам, способным проявлять иммуностимулирующие свойства [3]. Нарастание числа людей с иммунологической недостаточностью, вызванной экологическими, ятрогенными, социальными и инфекционными факторами, диктует необходимость разработки стратегии оптимизации функций иммунной системы. Сис-

тема иммунитета как составляющая регуляторов гомеостаза должна постоянно поддерживаться в сбалансированном состоянии. Дисбаланс иммунной системы, проявляющийся в виде вторичных иммунодефицитных состояний, аутоиммунных, аллергических или лимфопролиферативных синдромов, способствует снижению трудоспособности и качества жизни населения [4]. Важно отметить, что в иммунокоррекции нуждаются как люди с клиническими проявлениями, так и те, у кого дефекты иммунитета выявляются лабораторно или соответствуют состоянию предболезни [10]. При этом нередко требуется длительное применение иммуномодулирующих средств, так как адаптационные механизмы слабо влияют на клетки памяти в иммунной системе, а поддержание эффекта прямо связано с продолжительностью эффекта определенной концентрации иммуноадаптагенов, что ограничено формированием толерантности ко многим известным препаратам.

Благодаря широкому распространению, доступности и ценным свойствам лекарственные растения используются с древнейших времен. Опыт применения их накапливался веками и привел к созданию народной медицины, а в последующем и к разработке такого научно-практического направления, как фитотерапия. Актуальность использования лекарственных растений неизмеримо повысилась в последние десятилетия. Такое обстоятельство обусловлено тем, что и поныне мы являемся свидетелями терапевтических неудач, развития резистентности к терапии и ятрогенных осложнений. В связи с преимуществом лекарственных растений из-за их малой токсичности и возможности длительного приема без существенных побочных явлений, терапевтическое значение их порой незаменимо.

Рассмотрим растение, являющееся достопримечательностью Астраханского региона, – Лотос орехоносный (*Nelumbo nucifera*), который относится к семейству Лotosовые (*Nelumbonaceae*) и произрастает на мелководных участках устья Волги вдоль берегов небольших рек, ериков, дельты [1, 11]. Первое упоминание лотоса в числе других лекарственных растений находят в китайских источниках, составленных более 3 000 лет до н.э. Еще в те далекие времена опыт народной медицины показал, что Лотос орехоносный оказывает успокаивающее, жаропонижающее, кровоостанавливающее, мочегонное, антитоксическое действие на организм человека. В последние десятилетия отечественными и зарубежными учеными доказано, что активные вещества Лотоса орехоносного обладают также гипогликемической, антиоксидантной, метаболической, психотропной и другими видами активности [5–18, 20].

Учитывая, что активные вещества Лотоса орехоносного обладают многопрофильным биологическим действием, считаем важным оценить влияние экстрактов, полученных из различных частей Лотоса орехоносного, на активность иммунной системы.

**Цель:** изучить влияние различных экстрактов Лотоса орехоносного на показатели фагоцитоза и лейкоцитарную формулу лабораторных животных.

**Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на 35 самцах белых беспородных крыс средней массой 220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, при естественном освещении [8]. При проведении экспериментов учитывали требования Комиссии по проблеме этики отношения к животным Российской национальной Комитета по биоэтике при Российской академии наук и этические нормы, изложенные в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1989).

Животные были разделены на следующие группы: I (контроль) – особи, получавшие внутрижелудочно физиологический раствор в эквивалентном объеме, II–V – особи, получавшие внутрижелудочно растворы экстрактов из листьев, лепестков, плодов и семян Лотоса орехоносного, соответственно. Водно-спиртовые экстракты Лотоса орехоносного были приготовлены согласно протоколу WHO CG-04 [19]: 500 г растительного материала высушивали, измельчали до порошкообразного состояния и подвергали спиртовому экстрагированию 50 % этиловым спиртом в аппарате Сокслета, затем отгоняли спирт в ротационном испарителе. Выход активного экстракта – около 5 % вязкого смолообразного вещества. Растворы экстрактов Лотоса орехоносного, приготовленные на физиологическом растворе, вводили животным внутрижелудочно с помощью зонда в дозе 100 мг/кг массы тела. Животные получали раствор экстрактов Лотоса орехоносного ежедневно в одно и то же время с 10 до 12 часов в течение 8 недель.

Подсчет лейкоцитарной формулы крови производили в окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках крови. В мазке подсчитывали процентное содержание лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов.

Для оценки фагоцитарной активности нейтрофилов использовалась гепаринизированная кровь животных [11]. Предварительно готовилась суспензия из частиц латекса размером 1,3–1,5 мкм («МинМедБиопром», Россия). Исходную взвесь латекса отмывали трижды 0,9 % раствором NaCl при

3 000 об/мин по 10 мин. Осадок ресуспендировали в среде 199, число частиц подсчитывали в камере Горяева и доводили до конечной концентрации 150 000 в 1 мкл. Через 24–48 часов после введения исследуемых веществ (в контрольной группе – физиологический раствор) животных выводили из опыта и производили забор крови. 50 мкл рабочего раствора латекса смешивали с 50 мкл гепаринизированной крови и ставили на 30 мин в термостат при 37 °С, периодически встряхивая пробирки вручную каждые 10 мин, с последующим центрифугированием. Из осадка делали мазки, высушивали их, фиксировали в смеси Никифорова из равных частей абсолютного этилового спирта и эфира (10 мин) и окрашивали их на следующий день по Романовскому-Гимзе (20–30 мин). По истечении этого срока мазки промывали водой и высушивали на воздухе. Окрашенные мазки просматривали под микроскопом в иммерсионной системе. В мазке подсчитывали количество лейкоцитов, нейтрофилов с латексом и без него. Одновременно подсчитывали количество частиц латекса в нейтрофилах. О фагоцитарной активности нейтрофилов судили по следующим показателям: фагоцитарный индекс (% фагоцитоза) – количество нейтрофилов с латексом из 100; фагоцитарное число = количество частиц латекса / 100.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони [2].

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе проведения работы установлено, что применение экстрактов, полученных из различных частей Лотоса орехоносного, сопровождается неодинаковыми изменениями в лейкоцитарной формуле. Выявлено, что под влиянием экстракта листьев Лотоса орехоносного происходит снижение количества лимфоцитов при одновременном нарастании моноцитов по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 1).

Введение животным экстракта плодов Лотоса орехоносного также приводило к изменению лейкоцитарной формулы в виде увеличения количества нейтрофилов на фоне снижения относительного содержания лимфоцитов. Принимая во внимание роль каждой популяции лейкоцитов в реализации различных звеньев иммунной реакции, можно предположить, что в проявлении иммунотропного действия экстрактов листьев и плодов Лотоса орехоносного вовлечена макрофагально-фагоцитарная, то есть неспецифическая «ветвь» иммунитета. На фоне применения экстракта семян Лотоса орехоносного, наоборот, происходило соотношение лейкоцитов в сторону увеличения числа лимфоцитов, что свидетельствует об активирующем действии экстракта семян Лотоса орехоносного на специфическое звено иммунореактивности (табл. 1). Применение экстракта лепестков Лотоса орехоносного практически не сопровождалось у животных изменением лейкоформулы, наблюдалось лишь некоторое снижение числа эозинофилов.

Таблица 1

**Влияние различных экстрактов Лотоса орехоносного на показатели лейкоцитарной формулы**

Показатели лейкоцитарной формулы	Контроль	Экстракты Лотоса орехоносного			
		листья	лепестки	семена	плоды
Нейтрофилы, М ± m, %	54,5 ± 1,62	55,5 ± 1,33	54,7 ± 1,46	47,9 ± 2,01*	60,4 ± 1,45*
Лимфоциты, М ± m, %	37,7 ± 1,86	33,8 ± 1,08	37,7 ± 2,00	42,8 ± 1,49*	31,1 ± 1,72*
Эозинофилы, М ± m, %	1,9 ± 0,43	2,0 ± 0,40	1,1 ± 0,27*	2,0 ± 0,42	1,5 ± 0,28
Моноциты, М ± m, %	6,0 ± 0,39	8,6 ± 0,74*	6,1 ± 0,22	7,1 ± 0,77	7,3 ± 0,58

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  – достоверность различий между группами животных по сравнению с контролем

Что касается функционального состояния лейкоцитов, то отмечено, что введение экстракта плодов Лотоса орехоносного приводило к значительной активации фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявлялось в увеличении по сравнению с аналогичным показателем у контрольных животных процентного содержания нейтрофилов, участвующих в процессах фагоцитоза ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 2). Экстракты листьев, лепестков и семян Лотоса орехоносного способствовали незначительному нарастанию фагоцитарного индекса относительно контрольных значений. Количество частиц латекса, захваченных нейтрофилом, возрастало на фоне применения экстрактов, полученных из листьев и плодов Лотоса орехоносного, однако данные изменения не носили достоверного характера (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние экстрактов Лотоса орехоносного на фагоцитарную активность**

Показатели фагоцитарной активности	Контроль	Экстракты Лотоса орехоносного			
		листья	лепестки	семена	коробочки
Фагоцитарный индекс, %	24,7 ± 5,08	34,5 ± 6,51	29,4 ± 4,17	37,0 ± 6,48	47,8 ± 4,76*
Фагоцитарное число	6,9 ± 0,52	7,5 ± 0,60	6,9 ± 0,36	6,1 ± 0,51	7,5 ± 0,36

**Заключение.** Выявлено наличие у экстрактов Лотоса орехоносного иммуностропных свойств, степень выраженности и направленности которых определяется видом экстракта. Установлено, что экстракты плодов и листьев Лотоса орехоносного оказывают преимущественно активирующее влияние на макрофагально-фагоцитарное звено иммунитета, тогда как экстракт семян в большей степени воздействует на клетки крови, ответственные за реализацию специфических иммунных реакций.

### Список литературы

1. Бармин, А. Н. Некоторые дополнительные данные о динамике почвенно-растительного покрова Дельты р. Волги / А. Н. Бармин, В. Б. Голуб, В. П. Моров // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 223–227.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Дейл, М. М. Руководство по иммунофармакологии / под ред. М. М. Дейла, Дж. К. Формена. – М.: Медицина, 1998. – 332 с.
4. Игнатъева, Г. А. Современные представления об иммунитете / Г. А. Игнатъева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 2. – С. 2–7.
5. Кондратенко, Е. И. Динамика параметров липидного обмена крыс при внутрижелудочном введении экстракта семян Лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*) / Е. И. Кондратенко, А. Э. С. А. Мохамад, Н. А. Ломтева, С. К. Касимова, Н. Ю. Липсон, Н. В. Марченко // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, 2010. – Т. 12. – № 1–8. – С. 2062–2064.
6. Kondratenko, E. I. Changes in lipid profile of blood plasma by extract of *Nelumbo nucifera* seeds in rats / E. I. Kondratenko, A. E. S. A. Mohamad, N. A. Lomteva // Естественные науки. – 2011. – № 3. – С. 114–119.
7. Кржечковская, В. В. Лекарственные средства и иммунная система / В. В. Кржечковская. – Ростов-н/Д.: Феникс, 2006. – 285 с.
8. Лабораторные животные: положение и руководство / под ред. Н. Н. Каркищенко. – М.: Межакадемическое изд-во «ВПК», 2003. – 138 с.
9. Лактионов, А. П. Флора Астраханской области: монография / А. П. Лактионов. – Астрахань: ИД «Астраханский университет», 2009. – 296 с.
10. Михайлов, Г. М. Адаптогенные свойства Астраханской популяции Лотоса орехоносного. Влияние на некоторые физиологические процессы и системы биохимической защиты организма от низкомолекулярных ксенобиотиков / Г. М. Михайлов, И. Н. Тюренков, В. С. Чуйков, А. А. Варыханов, А. А. Масленников // Каспий – настоящее и будущее: тезисы докладов Международной конференции (Астрахань, 16–17 ноября 1995 г.). – Астрахань: Интерпресс, 1995. – С. 256–258.
11. Фримель, Г. Иммунологические методы / Г. Фримель; пер. с нем. – М.: Медицина, 1987. – 476 с.
12. Badami, S. Antioxidant activity of *Caesalpinia sappan* heartwood / S. Badami, S. Moorkoth, S. R. Rai, E. Kannan, S. Bhojraj // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2003. – Vol. 26, № 11. – P. 1534–1537.
13. Huang, B. Hepatoprotective and antioxidant activity of ethanolic extracts of edible lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) leaves / B. Huang, B. Xiaoquan, H. Jingsheng, T. Jing, T. Jun, W. Youwei // Food Chemistry. – 2010. – Vol. 120. – P. 873–878.
14. Mukherjee, P. K. Antipyretic activity of *Nelumbo nucifera* rhizome extract / P. K. Mukherjee, J. Das, K. Saha, S. N. Giri, M. Pal, B. P. Saha // Indian Journal of Experimental Biology. – 1996. – Vol. 34, № 3. – P. 275–276.
15. Mukherjee, P. K. Diuretic activity of the rhizomes of *Nelumbo nucifera* Gaertn. (Fam. Nymphaeaceae) / P. K. Mukherjee, J. Das, K. Saha, M. Pal, B. P. Saha // Phytotherapy Research. – 1996. – № 10. – P. 424–425.
16. Mukherjee, P. K. Studies on psychopharmacological effects of *Nelumbo nucifera* Gaertn rhizome extract / P. K. Mukherjee, K. Saha, R. Balasubramanian, M. Pal, B. P. Saha // Journal of Ethnopharmacology 1996. – Vol. 54, № 2–3. – P. 63–67.
17. Sugimoto, Y. Antidepressant-like effects of neferine in the forced swimming test involve the serotonin1A (5-HT1A) receptor in mice / Y. Sugimoto, S. Furutani, K. Nishimura, A. Itoh, T. Tanahashi, H. Nakajima, H. Oshiro, S. Sun, J. Yamada // European Journal of Pharmacology. – 2010. – Vol. 634, № 1–3. – С. 62–67.
18. Sugimoto, Y. Effects of extracts and neferine from the embryo of *Nelumbo nucifera* seeds on the central nervous system / Y. Sugimoto, S. Furutani, A. Itoh, T. Tanahashi, H. Nakajima, H. Oshiro, S. Sun, J. Yamada // Phytomedicine. – 2008. – Vol. 15, № 12. – С. 1117–1124.
19. WHO: protocol CG-04. Preparation of alcoholic extract for bioassay and phytochemical studies (APJF/IP, 1001 A). Geneva, World Health Organization. – 1983.
20. Wu, M. J. Antioxidant activity of methanol extract of the lotus leaf (*Nelumbo nucifera* Gaertn.) / M. J. Wu, L. Wang, C. Y. Weng, J. H. Yen // The American Journal of Chinese Medicine. – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 687–698.

### References

1. Barmin A. N., Golub V. B., Morov V. P. Nekotorye dopolnitel'nye dannye o dinamike pochvenno-rastitel'nogo pokrova Del'ty r. Volgi [Some additional information about the dynamics of the Delta River. Volga land cover]. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk* [Proceedings of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2002, vol. 4, no. 2, pp. 223–227.

2. Glants S., Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical statistics]. Moscow, Praktika, 1999, 459 p.
3. Deyl M. M., Formena Dzh. K. Rukovodstvo po immunofarmakologii [The immunology handbook]. Moscow, Medicine, 1998, 332 p.
4. Ignatyeva G. A. Sovremennye predstavleniya ob immunitete [Modern concepts of immunity]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy], 2003, no. 2, pp. 2–7.
5. Kondratenko E. I., Mokhamad A. E. S. A., Lomteva N. A., Kasimova S. K., Lipson N. Yu., Marchenko N. V. Dinamika parametrov lipidnogo obmena krysa pri vnurizheludochnom vvedenii jekstrakta semjan Lotosa orehonosnogo (Nelumbo nucifera) [The dynamics parameters of lipid metabolism in rats with intragastric administration of nelumbo nucifera seeds extract]. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk* [Proceedings of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2010, vol. 12, no. 1–8, pp. 2062–2064.
6. Kondratenko E. I., Mohamad A. E. S. A., Lomteva N. A., Changes in lipid profile of blood plasma by extract of Nelumbo nucifera seeds in rats. *Estestvennyye nauki* [Natural sciences], 2011, no. 3, pp. 114–119.
7. Krzhechkovskaya V. V. *Lekarstvennyye sredstva i immunnaya sistema* [Drugs and the immunological system], Rostov/Don, Feniks, 2006, 285 p.
8. Laboratornye zhivotnye (polozheniye i rukovodstvo) [Laboratory animals (position and leadership)] Ed. N. N. Karkishchenko. Moscow, Mezhakademicheskoye izd-vo «VPK», 2003, 138 p.
9. Laktionov A. P. *Flora Astrakhanskoj oblasti: monografiya* [Flora of Astrakhan region, monography], Astrakhan, Izdatelsky dom «Astrakhansky universitet», 2009, 296 p.
10. Mikhaylov G. M., Tyurenkov I. N., Chuykov V. S., Varykhanov A. A., Maslennikov A. A. Adaptogennyye svoystva Astrakhanskoj populyatsii Lotosa orekhonosnogo. Vliyaniye na nekotorye fiziologicheskiye protsessy i sistemy biokhimicheskoy zashchity organizma ot nizkomolekulyarnykh ksenobiotikov [Adaptogenic properties of the Astrakhan population of Nelumbo nucifera. The influence on some physiological processes and biochemical system of defense against low molecular xenobiotics]. *Tez. dokl. mezhdun. konf. «Kaspy – nastoyashcheye i budushcheye»* [Abstracts of the international conference. The present and future of Caspian], Astrakhan, 1995, pp. 256–258.
11. Frimel G. *Immunologicheskiye metody* [Immunological methods]. Moscow, Medicine, 1987, 476 p.
12. Badami S., Moorkoth S., Rai S.R., Kannan E., Bhojraj S. Antioxidant activity of Caesalpinia sappan heartwood. *Biological a Pharmaceutical Bulletin*, 2003, vol. 26, no. 11, pp. 1534–1537.
13. Huang B., Xiaoquan B., Jingsheng H., Jing T., Jun T., Youwei W. Hepatoprotective and antioxidant activity of ethanolic extracts of edible lotus (Nelumbo nucifera Gaertn.) leaves. *Food Chemistry*, 2010, vol. 120, pp. 873–878.
14. Mukherjee P. K., Das J., Saha K., Giri S. N., Pal M., Saha B. P. Antipyretic activity of Nelumbo nucifera rhizome extract, *Indian Journal of Experimental Biology*, 1996, vol. 34, no. 3, pp. 275–276.
15. Mukherjee P. K., Das J., Saha K., Pal M., Saha B. P. Diuretic activity of the rhizomes of Nelumbo nucifera Gaertn. (Fam. Nymphaeaceae), *Phytotherapy Research*, 1996, no. 10, pp. 424–425.
16. Mukherjee P. K., Saha K., Balasubramanian R., Pal M., Saha B. P. Studies on psychopharmacological effects of Nelumbo nucifera Gaertn rhizome extract, *Journal of Ethnopharmacology*, 1996, vol. 54, no. 2–3, pp. 63–67.
17. Sugimoto Y., Furutani S., Nishimura K., Itoh A., Tanahashi T., Nakajima H., Oshiro H., Sun S., Yamada J. Antidepressant-like effects of neferine in the forced swimming test involve the serotonin1A (5-HT1A) receptor in mice. *European Journal of Pharmacology*, 2010, vol. 634, no. 1–3, pp. 62–67.
18. Sugimoto Y., Furutani S., Itoh A., Tanahashi T., Nakajima H., Oshiro H., Sun S., Yamada J. Effects of extracts and neferine from the embryo of Nelumbo nucifera seeds on the central nervous system, *Phytomedicine*, 2008, vol. 15, no. 12, pp. 1117–1124.
19. WHO: protocol CG-04. Preparation of alcoholic extract for bioassay and phytochemical studies (APJF/IP, 1001 A). Geneva, World Health Organization, 1983.
20. Wu M. J., Wang L., Weng C. Y., Yen J. H. Antioxidant activity of methanol extract of the lotus leaf (Nelumbo nucifera Gaertn.). *The American Journal of Chinese Medicine*, 2003, vol. 31, no. 5, pp. 687–698.

УДК 616.65-002-036.12

© А.А. Полуни, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, Р.А. Садретдинов,  
В.И. Браташ, Ф.Р. Асфандияров, 2014

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФЕРТИЛЬНОСТИ У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ**

*Полуни Андрей Андреевич*, ординатор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Мирошников Валентин Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Воронина Людмила Петровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Садретдинов Ренат Ажирахмудович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Браташ Виталий Иванович**, заведующий урологическим отделением, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел. : (8512) 21-01-99, e-mail: lazer@astranet.ru.

**Асфандияров Фаик Растямович**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

В связи с высокой частотой формирования нарушений копулятивной и репродуктивной функций у мужчин с хроническим простатитом изучены показатели спермограммы в зависимости от генеза заболевания. В соответствии с целью исследования обследовано 90 пациентов с хроническим простатитом. В результате проделанной работы установлено, что нарушения показателей у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом носят стойкий характер. Изменения фертильности выражались в снижении подвижности, жизнеспособности и снижении количества морфологически нормальных форм сперматозоидов. У больных хроническим застойным простатитом нарушения показателей эякулята выявляются чаще по сравнению с группой мужчин с бактериальным простатитом.

**Ключевые слова:** фертильность, хронический простатит, сперматозоиды, эякулят.

## THE CAMPARATIVE ANALYSIS OF FERTILITY IN MEN WITH CHRONIC PROSTATITIS

**Polunin Andrey A.**, resident, Department of Urology, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Miroshnikov Valentin M.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Voronina Lyudmila P.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Sadretdinov Renat A.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Bratash Vitaliy I.**, Head of urological Department of “Aleksandro-Mariinsky regional clinical hospital”, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel: (8512) 21-01-99, e-mail: lazer@astranet.ru.

**Asfandiyarov Faik R.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

There were studied the data of spermagram in dependence with disease genesis because of high quantity of disturbance formation of copulative and reproductive function in men with chronic prostatitis. 90 patients were observed. In the result of work it was stated that disturbance data in patients with chronic stable and bacterial prostatitis had the constant stable character. The fertility changes were expressed in decrease of movement, life activity and number of morphologically normal spermatozoon forms. The disturbance of ejaculate data in patients with chronic stable prostatitis were met more often than in group with bacterial one.

**Key words:** fertility, chronic prostatitis, spermatozoon, ejaculate.

**Введение.** Частой причиной нарушения фертильности у мужчин является хронический простатит, который вовлекает и другие половые органы, что приводит к нарушению копулятивной и репродуктивной функций [3, 8].

Среди андрологической патологии хронический простатит встречается в 60 % случаев. Большая частота распространения, тягостный характер основных клинических проявлений (болевой и дизурический синдромы, бесплодие в браке, сексуальные нарушения и др.) и необходимость в связи с этим частого обращения за помощью к врачу делают хронический простатит не только медицинской, но и социальной проблемой [2, 9, 10, 11, 13, 16, 19]. Одной из распространенных форм этой патологии является хронический абактериальный простатит, который встречается в 8 раз чаще, чем бактериальная форма заболевания и составляет около 80–90 % от всех случаев заболевания [9, 15, 18].

Поэтому одной из важнейших задач практической урологии и андрологии является дальнейшая разработка методов оценки характера течения, активности воспалительного процесса, эффективности лечения, повышения общей информативности исследования, а также прогнозирование возможных осложнений в развитии неспецифического хронического простатита [4, 5, 6, 12, 14, 17, 20].

**Цель:** изучить показатели спермограммы у мужчин с хроническим бактериальным и застойным простатитом в сравнительном аспекте.

**Материалы и методы исследования.** Динамическое наблюдение и комплексное обследование больных осуществляли в условиях ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» на кафедре урологии и на кафедре общей и биоорганической химии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России. В соответствии с целью исследования 90 пациентов были разделены на две группы. Первую группу наблюдения составили 45 пациентов с хроническим застойным простатитом. Во вторую группу вошли 45 больных хроническим бактериальным простатитом. Группу контроля составили 30 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста. Возраст обследованных пациентов – 34 [22; 43] года. Медиана длительности заболевания включала в себя 12 [2; 34] лет.

Оценку показателей стандартной спермограммы пациентов проводили по общепринятым методикам, используемым как в нашей стране, так и за рубежом [1]. Для измерения pH спермы использовали pH-Meter «Hanna Piccolo Plus» (Германия). Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США) [7].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучены макроскопические показатели спермограммы в сравнительном аспекте у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом (табл.).

Таблица

**Макроскопические показатели эякулята у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом в динамике**

Показатели	Соматически здоровые лица	Застойный хронический простатит	Бактериальный хронический простатит
<b>До лечения</b>			
Объем, мл	4,03 ± 0,49	2,27 ± 0,38 $p^1 < 0,001$	3,49 ± 0,44 $p^1 < 0,001; p^2 < 0,001$
Время разжижения, мин	15,09 ± 1,66	10,85 ± 1,82 $p^1 < 0,001$	13,08 ± 1,57 $p^1 < 0,001; p^2 < 0,001$
Вязкость, см	3,52 ± 1,05	5,35 ± 0,93 $p^1 < 0,001$	2,01 ± 0,73 $p^1 < 0,001; p^2 < 0,001$
pH	7,52 ± 0,22	8,15 ± 0,22 $p^1 < 0,001$	7,81 ± 0,27 $p^1 < 0,05; p^2 < 0,001$
<b>После лечения</b>			
Объем, мл	4,03 ± 0,49	3,24 ± 0,32 $p^1 < 0,001; p^3 < 0,001$	3,64 ± 0,33 $p^1 < 0,001; p^2 < 0,05; p^3 < 0,05$
Время разжижения, мин	15,09 ± 1,66	11,73 ± 1,82 $p^1 < 0,001; p^3 < 0,05$	14,96 ± 1,13 $p^1 > 0,05; p^2 < 0,001; p^3 < 0,001$
Вязкость, см	3,52 ± 1,05	3,62 ± 0,41 $p^1 > 0,05; p^3 < 0,001$	1,53 ± 0,51 $p^1 < 0,001; p^2 < 0,001; p^3 < 0,001$
pH	7,52 ± 0,22	7,78 ± 0,28 $p^1 < 0,05; p^3 < 0,001$	7,39 ± 0,16 $p^1 < 0,05; p^2 < 0,05; p^3 < 0,001$

*Примечание:*  $p^1$  – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц;  $p^2$  – уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим застойным простатитом;  $p^3$  – уровень статистической значимости различий с данными до лечения

Объем спермоплазмы у соматически здоровых лиц соответствовал лабораторным нормам и составил 4,03 ± 0,49 мл, что было достоверно ( $p < 0,001$ ) больше, чем в группах мужчин с хроническим простатитом бактериального и застойного генеза (3,49 ± 0,44 мл и 2,27 ± 0,38 мл, соответственно).

Достоверные различия были обнаружены ( $p < 0,001$ ) между пациентами с бактериальным и застойным простатитом. Низкий показатель время разжижения спермоплазмы отмечался у больных с застойным простатитом относительно группы соматически здоровых лиц и больных хроническим простатитом бактериальной этиологии ( $p < 0,001$ ). Характер изменений вязкости спермограммы был разнонаправленный ( $p < 0,001$ ). При застойном хроническом простатите показатель вязкости был достоверно выше ( $5,35 \pm 0,93$  см), чем у соматически здоровых мужчин ( $3,52 \pm 1,05$  см) и у больных хроническим бактериальным простатитом ( $2,01 \pm 0,73$  см). Показатель pH спермоплазмы у больных хроническим бактериальным простатитом составил  $7,81 \pm 0,27$ , что достоверно ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в группе пациентов с хроническим застойным простатитом.

После проведенного лечения объем спермоплазмы улучшился и при застойном, и при бактериальном простатитах. Время разжижения спермоплазмы в группе больных хроническим бактериальным простатитом после лечения улучшилось, однако не достигло значений группы соматически здоровых мужчин:  $14,96 \pm 1,13$  мин против  $15,09 \pm 1,66$  мин. А в группе больных хроническим застойным простатитом время разжижения спермоплазмы достоверно ( $p < 0,001$ ) было ниже и составило  $11,73 \pm 1,82$  мин по сравнению с другими группами исследования. Вязкость спермоплазмы во всех группах больных хроническим простатитом независимо от этиологического фактора после проведенного лечения не изменилась. Показатель pH спермоплазмы в группах больных хроническим простатитом улучшился.

Кроме того, проведено сравнение микроскопических показателей спермоплазмы здоровых лиц и при хроническом простатите в динамике.

Клеток сперматогенеза у соматически здоровых лиц было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем у мужчин с хроническим простатитом застойного и бактериального генеза ( $3,06 \pm 0,84$  % против  $2,09 \pm 0,49$  % и  $2,79 \pm 0,31$  %, соответственно). Активно подвижных сперматозоидов у больных хроническим застойным простатитом было достоверно ( $p < 0,001$ ) меньше, чем у больных хроническим бактериальным простатитом ( $42,88 \pm 6,16$  % против  $67,95 \pm 5,71$  %). В обеих группах больных простатитом активно подвижных сперматозоидов было достоверно ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в группе соматически здоровых мужчин. Обращало на себя внимание резкое увеличение числа неподвижных сперматозоидов в группе больных хроническим застойным простатитом.

Скорость сперматозоидов была разнонаправлена. При застойном хроническом простатите скорость была достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже относительно и соматически здоровых лиц, и больных хроническим бактериальным простатитом ( $1,19 \pm 0,36$  мм/мин против  $2,95 \pm 0,39$  мм/мин и  $2,33 \pm 0,43$  мм/мин, соответственно). Число патологических форм сперматозоидов у больных застойным хроническим простатитом достоверно ( $p < 0,001$ ) превысило аналогичный показатель при хроническом бактериальном простатите ( $47,05 \pm 4,99$  % против  $21,94 \pm 2,67$  %). Патологических форм сперматозоидов было достоверно больше в обеих группах мужчин с хроническим простатитом по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Мертвых сперматозоидов у соматически здоровых лиц было меньше, чем в группах больных застойным и бактериальным хроническим простатитом ( $6,59 \pm 4,05$  % против  $20,14 \pm 4,21$  % и  $8,69 \pm 1,28$  %, соответственно). Количество лейкоцитов у соматически здоровых лиц было меньше ( $p < 0,001$ ), чем в группах мужчин и с застойным, и с бактериальным хроническим простатитом ( $0,56 \pm 0,22 \times 10^6$ /мл против  $0,99 \pm 0,25 \times 10^6$ /мл и  $2,72 \pm 0,78 \times 10^6$ /мл).

После проведенного лечения клеточный состав спермограммы улучшился в обеих группах пациентов, однако сохранялись статистически ( $p < 0,05$ ) значимые различия между исследуемыми группами. Количество активно подвижных сперматозоидов после лечения в группе больных застойным хроническим простатитом было ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе больных хроническим бактериальным простатитом ( $64,86 \pm 5,84$  % против  $71,07 \pm 4,98$  %). Данный показатель у больных бактериальным хроническим простатитом практически не отличался от соматически здоровых лиц ( $70,55 \pm 5,4$  %). Количество неподвижных сперматозоидов у больных бактериальным хроническим простатитом после лечения составило  $21,72 \pm 2,73$  %, что достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем у больных хроническим застойным простатитом ( $35,58 \pm 3,55$  %) и у соматически здоровых лиц ( $24,47 \pm 2,22$  %). В группе больных хроническим застойным простатитом количество неподвижных сперматозоидов в 1,3 раза превышало аналогичный показатель группы соматически здоровых лиц.

Обращает на себя внимание полученный результат: после лечения патологические формы сперматозоидов в группе больных хроническим застойным простатитом наблюдались в 1,8 раза чаще, чем у соматически здоровых лиц. Кроме того, у больных застойным хроническим простатитом после лечения количество мертвых сперматозоидов было достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе соматически здоровых лиц и больных хроническим бактериальным простатитом ( $15,32 \pm 2,23$  % про-

тив  $6,59 \pm 4,05$  % и  $5,4 \pm 2,17$  %, соответственно). Количество мертвых сперматозоидов в обеих группах больных хроническим простатитом достоверно ( $p < 0,001$ ) уменьшилось после лечения. Количество лейкоцитов у больных хроническим застойным простатитом после лечения составило  $0,98 \pm 0,22 \times 10^6/\text{мл}$  в поле зрения, что достоверно выше, чем у больных хроническим простатитом и соматически здоровых лиц.

**Заключение.** Нарушения показателей эякулята как до, так и после лечения у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом выражались в снижении подвижности, жизнеспособности и количества морфологически нормальных форм сперматозоидов. У больных хроническим застойным простатитом нарушения показателей эякулята выявлены в 47,4 % случаев по сравнению с группой мужчин с хроническим бактериальным простатитом (34 % случаев), выражающиеся в снижении жизнеспособности и подвижности сперматозоидов.

### Список литературы

1. Гориловский, Л. М. Хронический простатит / Л. М. Гориловский, М. М. Доброхотов // *Амбулаторная урология*. – 2003. – № 4. – С. 42–44.
2. Кудрявцев, Ю. В. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите / Ю. В. Кудрявцев, А. М. Чумаков // *Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции (г. Курск, 26–27 апреля 2000 г.)* – Курск : Маэстро-Принт, 2000. – С. 75–76.
3. Лоран, О. Б. Наше понимание проблемы хронического простатита / О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь, А. С. Сегал, С. О. Юдовский // *Фарматека*. – 2002. – № 10. – С. 69–76.
4. Полуниин, А. А. Состояние базального кровотока у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом / А. А. Полуниин, В. М. Мирошников, Л. П. Воронина, А. И. Полуниин // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 140–143.
5. Полуниин, А. А. Эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация у больных хроническим простатитом / А. А. Полуниин, В. М. Мирошников, Л. П. Воронина, А. И. Полуниин // *Урология*. – 2013. – № 4. – С. 52–54.
6. Полуниин, А. И. Клинико-диагностическое значение исследований секрета предстательной железы при хронических неспецифических простатитах и уретритах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. И. Полуниин. – Астрахань, 2001. – 22 с.
7. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
8. Ткачев, А. В. Качество эякулята при хроническом простатите / А. В. Ткачев, Ю. А. Ильяхин // *Материалы X Российского съезда урологов (г. Москва, 1–3 октября 2002 г.)*. – М. : Информполиграф, 2002. – С. 301–302.
9. Ткачук, В. Н. Современные методы лечения больных хроническим простатитом : пособие для врачей / В. Н. Ткачук. – СПб. : ИнформМед, 2000. – 46 с.
10. Anderson, J. T. Prostate disease : an overview / J. T. Anderson // *Hosp. Med.* – 1999. – Vol. 60, № 10. – P. 698–699.
11. Collins, M. M. How common is prostatitis? A national survey of physician visits / M. M. Collins, R. S. Stafford, M. P. O'Leary, M. J. Barry // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159, № 4. – P. 1224–1228.
12. Kaplan, S. L. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. / S. L. Kaplan, M. Volpe, A. A. Te // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171, № 1. – P. 284–288.
13. Ku, J. H. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men : results of a community-based survey / J. H. Ku, M. E. Kim, N. K. Lee, Y. H. Park // *Urology*. – 2001. – Vol. 58, № 6. – P. 853–858.
14. McLeary, R. D. Color Doppler imaging of the vascular anatomy of the prostate (abstr) / R. D. McLeary // *Radiology*. – 1993. – № 189. – P. 155.
15. Nickel, J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostitutes / J. C. Nickel // *Europ. Urol. (Suppl.)*. – 2003. – № 2. – P. 11–14.
16. Roberts, R. O. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis : the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men / R. O. Roberts, M. M. Lieber, T. Rhodes, C. J. Girman, D. G. Bostwick, S. J. Jacobsen // *Urology*. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 578–584.
17. Roberts, R. O. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes / R. O. Roberts, M. M. Lieber, D. G. Bostwick, S. J. Jacobsen // *Urology*. – 1997. – Vol. 49, № 6. – P. 809–821.
18. Schaeffer, A. J. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis : the National Institute of Health Chronic Prostatitis Cohort Study / A. J. Schaeffer, J. S. Knauss, J. R. Landis, K. J. Propert, R. B. Alexander, M.S. Litwin, J. C. Nickel, M. P. O'Leary, R. B. Nadler, M. A. Pontari, D. A. Shoskes, S. I. Zeitlin, J. E. Jr. Fowler, C. A. Mazurick, J. W. Kusek, L. M. Nyberg // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168, № 3. – P. 1048–1053.

19. Schaeffer, A. J. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis : Chronic Pelvic Pain Syndrome / A. J. Schaeffer, W. P. Weidner, G. K. Barbalias // *Eur. Urol.* – 2003. – № 2. – P. 1–4.
20. True, L. D. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study / L. D. True, R. E. Berger, I. Rothman, S. O. Ross, J. N. Krieger // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162, № 6. – P. 2014–2018.

### References

- Gorilovskij L. M., Dobrohotov M. M. Hronicheskiy prostatit [Chronic prostatitis]. *Ambulatornaja urologija* [Outpatient urology], 2003, no. 4, pp. 42–44.
- Kudrjavcev Ju. V., Chumakov A. M. Morfoloicheskie izmenenija v predstatel'noj zheleze pri hronicheskom prostatite [Morphological changes in the prostate gland in chronic prostatitis]. *Materialy Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii "Sovremennye aspekty diagnostiki i lečenija hroničeskogo prostatita"* [Materials of all-Russian scientific and practical conference "The modern aspects of diagnosis and treatment of chronic prostatitis"]. Kursk, Majestro-Print, 2000, pp. 75–76.
- Loran O. B., Pushkar' D. Ju., Segal A. S., Judovskij S. O. Nashe ponimanie problemy hroničeskogo prostatita [Our understanding of the problems of chronic prostatitis]. *Farmateka* [Farmateka], 2002, no. 10, pp. 69–76.
- Polunin A. A., Miroshnikov V. M., Voronina L. P., Polunin A. I. Sostojanie bazal'nogo krovotoka u bol'nyh hroničeskim zastojnym i bakterial'nym prostatitom [State basal blood flow in patients with chronic congestive and bacterial prostatitis]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2013, vol. 8, no 3, pp. 140–143.
- Polunin A. A., Miroshnikov V. M., Voronina L. P., Polunin A. I. Endoteliŕzavisimaja i jendoteliŕnezavisimaja vazodilatacija u bol'nyh hroničeskim prostatitom [Endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in patients with chronic prostatitis]. *Urologija* [Urology], 2013, no. 4, pp. 52–54.
- Polunin A. I. *Kliniko-diagnostičeskoe znachenie issledovanij sekreta predstatel'noj zhelezy pri hroničeskikh nespecifičeskikh prostatitah i uretritah. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Clinical and diagnostic value of the research of the prostate secretion in chronic nonspecific prostatitis and urethritis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2001, 22 p.
- Rebrova O. Ju. *Statističeskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of the package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
- Tkachev A. B., Il'yukhin Yu. A. Kachestvo ejakulyata pri khroničeskome prostatite [Quality of ejaculate in chronic prostatitis]. *Materialy X Rossijskogo syezda urologov* [Materials of the X-th Russian Congress of urologists]. Moscow, Informpoligraf, 2002, pp. 301–302.
- Tkachuk V. N. *Sovremennye metody lečenija bol'nyh hroničeskim prostatitom: posobie dlja vrachej* [Modern methods of treatment of patients with chronic prostatitis: a guide for physicians]. Saint-Petersburg, InformMed, 2000, 46 p.
- Anderson J. T. Prostate disease: an overview. *Hosp. Med.*, 1999, vol. 60, no. 10, pp. 698–699.
- Collins M. M., Stafford R. S., O' Leary M. P., Barry M. J. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J. Urol.*, 1998, vol. 159, no. 4., pp. 1224–1228.
- Kaplan S. L., Volpe M., Te A. A. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol.*, 2004, vol. 171, no. 1, pp. 284–288.
- Ku J. H., Kim M. E., Lee N. K., Park Y. H. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men: results of a community-based survey. *Urology*, 2001, vol. 58, no. 6, pp. 853–858.
- McLeary R. D. Color Doppler imaging of the vascular anatomy of the prostate (abstr). *Radiology*, 1993, no. 189, p. 155.
- Nickel J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostitutes. *Europ. Urol. (Suppl.)*, 2003, no. 2, pp. 11–14.
- Roberts R. O., Lieber M. M., Rhodes T., Girman C. J., Bostwick D. G., Jacobsen S. J. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology*, 1998, vol. 51, no. 4, pp. 578–584.
- Roberts R. O., Lieber M. M., Bostwick D. G., Jacobsen S. J. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology*, 1997, vol. 49, no. 6, pp. 809–821.
- Schaeffer A. J., Knauss J. S., Landis J. R., Propert K. J., Alexander R. B., Litwin M. S., Nickel J. C., O'Leary M. P., Nadler R. B., Pontari M. A., Shoskes D. A., Zeitlin S. I., Fowler J. E. Jr., Mazurick C. A., Kusek J. W., Nyberg L. M. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J. Urol.*, 2002, vol. 168, no. 3, pp. 1048–1053.
- Schaeffer A. J., Weidner W. P., Barbalias G. K. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis: Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur. Urol.*, 2003, no. 2, pp. 1–4.
- True L. D., Berger R. E., Rothman I., Ross S. O., Krieger J. N. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study. *J. Urol.*, 1999, vol. 162, no. 6, pp. 2014–2018.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ФРАКТАЛКИНА И ДИСФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*Полунина Екатерина Андреевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

*Севостьянова Ирина Викторовна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: [irina-nurzhanova@yandex.ru](mailto:irina-nurzhanova@yandex.ru).

*Воронина Людмила Петровна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

*Полунина Ольга Сергеевна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: [admed@yandex.ru](mailto:admed@yandex.ru).

*Митрохина Дария Сергеевна*, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

У 60 пациентов с хронической сердечной недостаточностью проанализированы взаимосвязи между уровнем плазменного фракталкина и функциональным состоянием сосудистого эндотелия. Для оценки состояния сосудистого эндотелия в ходе лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной ионофоретическими пробами, вычислен коэффициент эндотелиальной функции. Выявлено нарастание фракталкина в плазме крови с увеличением функционального класса сердечной недостаточности. Установлено, что у пациентов с повышенным уровнем плазменного фракталкина сосудистый эндотелий поражается в большей степени: по результатам анализа коэффициента эндотелиальной функции у большинства больных хронической сердечной недостаточностью с повышенным уровнем плазменного фракталкина обнаружена эндотелиальная дисфункция (39 человек из 42), что является отражением воздействия воспалительных агентов, в частности, фракталкина, на сосудистый эндотелий.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность, фракталкин, эндотелиальная дисфункция, воспалительная активность.

## **THE INTERRELATION OF THE ELEVATION IN FRACTALKINE LEVELS AND VASCULAR ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE**

*Polunina Ekaterina A.*, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical Academy, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

*Sevostyanova Irina V.*, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: [irina-nurzhanova@yandex.ru](mailto:irina-nurzhanova@yandex.ru).

*Voronina Lyudmila P.*, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

*Polunina Olga S.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: [admed@yandex.ru](mailto:admed@yandex.ru).

*Mitrokhina Dariya S.*, Post-graduate student, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

The article presents an analysis of interrelation between the plasma fractalkine level and functional condition of vascular endothelium in 60 patients with the chronic heart failure. To assess the state of vascular endothelium during the laser Doppler flowmetry supplemented with iontophoretic samples, we calculated the coefficient of endothelial function. The elevation of fractalkine in blood plasma with the increase of the functional class of heart failure was revealed. It was established that the vascular endothelium is more affected in patients with the elevated level of plasma fractalkine: according to the results of the analysis of the coefficient of endothelial function most patients with chronic heart failure with the elevated level of plasma fractalkine have endothelial dysfunction (39 of 42), which is a reflection of the influence of inflammatory agents, in particular of fractalkin, on the vascular endothelium.

**Key words:** *chronic heart failure, fractalkine, endothelial dysfunction, inflammatory activity.*

**Введение.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на очевидные достижения последних десятилетий в области изучения ее патогенеза и терапевтических методов коррекции, остается самым распространенным и прогностически неблагоприятным осложнением всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, особенно ишемической болезни сердца (ИБС). При развитии симптомов ХСН резко ухудшается качество жизни и работоспособность больных [8, 10].

На современном этапе изучения сердечно-сосудистых заболеваний активно обсуждается роль «системной воспалительной активации» в их патогенезе и дестабилизации течения [4, 14, 16, 17, 20]. Пусковым механизмом данного процесса считают повреждающее воздействие цитокинов с хемотаксическими свойствами (интерлейкины, фракталкин) на сосудистый эндотелий, запускающих каскад процессов от локальной вазоконстрикции и высвобождения факторов роста до процессов ремоделирования сосудистой стенки [2, 5, 6, 12, 13, 15, 18, 19, 21].

Наличие системной дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС, ее корреляция с длительностью и тяжестью поражения коронарного русла, а также нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью, протекающей на фоне ИБС, в настоящие дни не вызывают сомнений [1, 3]. Однако взаимосвязь функционального состояния эндотелия с иммуно-воспалительной активацией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью изучена в малой степени, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

**Цель:** изучить уровень плазменного фракталкина и влияние повышения уровня фракталкина (гиперфракталкинемии) на функциональное состояние сосудистого эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (РНЭК) на заседании РНЭК от 17.09.2012 (протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

В общей сложности было обследовано 88 человек, из них 60 пациентов с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения III функционального класса; Артериальная гипертензия III стадии. В группу контроля вошли 28 соматически здоровых лиц Астраханского региона. Было выделено три группы пациентов: 35 пациентов с ХСН I функционального класса, 15 пациентов с ХСН II функционального класса и 10 пациентов с ХСН III функционального класса. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществлялось в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 им. В.И. Ленина». Средний возраст пациентов составил  $57,4 \pm 2,3$  года. Средний возраст в контрольной группе составил  $55,1 \pm 1,4$  года.

Диагноз: сердечная недостаточность устанавливался в соответствии с Фремингемскими критериями диагностики ХСН, а также с принципами диагностики ХСН, изложенными в Национальных рекомендациях всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр, 2010 год) [10]. Функциональный класс (ФК) ХСН, то есть динамическую способность больных к активности, устанавливали на основании Нью-Йоркской классификации и результатов теста с 6-минутной ходьбой.

Определение уровней фракталкина в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc» (США). Данный тест основан на методе иммуноферментного анализа и разработан для определения фрактал-

кина непосредственно в биологических жидкостях человеческого организма (плазма, моча, супернатант культуры клеток).

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия осуществлялось методом лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной двумя ионофоретическими пробами с последовательным использованием фармакологических стимулов: 5 % раствора нитропрусида натрия и 5 % раствора ацетилхолина [7]. В ходе обработки результатов ионофоретических проб рассчитывали коэффициент эндотелиальной функции (КЭФ) как отношение степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропрусида натрия [9]. В зависимости от значения КЭФ, выделены пациенты с нормальным функциональным состоянием сосудистого эндотелия (КЭФ = 1 и более) и пациенты с дисфункцией сосудистого эндотелия (КЭФ < 1). Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США) [11].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Медиана фракталкина в группе пациентов с ХСН ФК I статистически значимо не отличалась от аналогичного показателя контрольной группы (табл. 1). Однако у пациентов с ХСН II и III функционального класса значение медианы фракталкина было статистически значимо выше, чем в группе контроля (39,6 и 73,0 пг/мл против 31,8 пг/мл, соответственно).

Таблица 1

**Уровень фракталкина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

Фракталкин, пг/мл	Медиана [5 процентиль; 95 процентиль]	Уровень статистической значимости
Контроль, n = 28	31,8 [22,6; 45,2]	–
I функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n = 35	35,3 [23,9; 50,1]	–
II функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n = 15	39,6 [30,3; 156,0]	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
III функциональный класс хронической сердечной недостаточности, n = 10	73,0 [29,7; 465,0]	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$

*Примечание:*  $p_1$  – статистическая значимость различий по сравнению с контролем;  $p_2$  – статистическая значимость различий по сравнению с группой больных ХСН ФК I;  $p_3$  – статистическая значимость различий по сравнению с группой больных ХСН ФК II

Кроме того, значение медианы фракталкина в группе пациентов с ХСН ФК II статистически значимо ( $p_2 < 0,05$ ) превышало аналогичный показатель группы пациентов с ХСН ФК I. В свою очередь, медиана фракталкина у пациентов с ХСН ФК III была статистически значимо выше как по сравнению с группой пациентов с ХСН ФК I ( $p_2 < 0,01$ ), так и относительно группы пациентов с ХСН ФК II ( $p_3 < 0,01$ ). Обращало на себя внимание то, что значение 95 перцентиля фракталкина в группе больных ХСН ФК III составило 465,0 пг/мл, следовательно, 5 % пациентов данной группы имели уровень фракталкина, превышающий контрольные значения в 10,3 раза.

Таким образом, у больных хронической сердечной недостаточностью отмечалось повышение уровня фракталкина по сравнению с соматически здоровыми лицами. При этом было выявлено нарастание фракталкинемии с увеличением функционального класса ХСН.

После проведения исследования активности воспаления была поставлена задача оценки у пациентов с ХСН функционального состояния сосудистого эндотелия (на основании вычисления коэффициента эндотелиальной функции – КЭФ) в зависимости от уровня фракталкина. В результате было сформировано две группы пациентов: 18 пациентов с нормофракталкинемией (лица, у которых значение фракталкина укладывалось в интерпроцентильный размах группы контроля: 22,6–45,2 пг/мл) и 42 пациента с гиперфракталкинемией (лица, у которых значение фракталкина превышало 95 перцентиль группы контроля: больше 45,2 пг/мл). О наличии эндотелиальной дисфункции свидетельствовало значение КЭФ меньше 1 [3]. При значении КЭФ, равном или превышающем 1, функциональное состояние сосудистого эндотелия расценивалось как нормальное.

Как видно из таблицы 2, в группе больных ХСН с нормофракталкинемией эндотелиальная дисфункция была обнаружена у 6 пациентов из 18 (33 %), у 12 (67 %) пациентов, по данным КЭФ, наблюдалось нормальное функциональное состояние сосудистого эндотелия, при этом различия внутри группы были статистически незначимы ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 1,35; df = 1;  $p = 0,2453$ ).

Состояние сосудистого эндотелия в зависимости от уровня фракталкина у больных ХСН

	Пациенты с нормофракталкинемией [22,6-45,2 пг/мл], n = 18	Пациенты с гиперфракталкинемией [>45,2 пг/мл], n = 42	Уровень статистической значимости
КЭФ $\geq$ 1 (нет дисфункции эндотелия)	12 (67 %)	3 (7 %)	( $\chi^2 = 10,50$ ; df = 1; $p_2 = 0,0012$ )
КЭФ < 1 (дисфункция эндотелия)	6 (33 %)	39 (93 %)	( $\chi^2 = 4,65$ ; df = 1; $p_2 = 0,0442$ )
	( $\chi^2 = 1,35$ ; df = 1; $p_1 = 0,2453$ )	( $\chi^2 = 20,57$ ; df = 1; $p_1 < 0,00001$ )	

Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с группой больных, не имеющих дисфункцию эндотелия;  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с нормофракталкинемией

В группе больных ХСН с гиперфракталкинемией эндотелиальная дисфункция была обнаружена у большинства пациентов (93 %) и только у 3 (7 %) пациентов, по данным КЭФ, наблюдалось нормальное функциональное состояние сосудистого эндотелия, при этом различия внутри группы были статистически значимы ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 20,57; df = 1;  $p < 0,00001$ ).

При межгрупповом сравнении установлено, что количество пациентов без эндотелиальной дисфункции (КЭФ  $\geq$  1) было статистически значимо больше в группе больных ХСН с нормофракталкинемией – 12 против 3 ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 10,50; df = 1;  $p = 0,0012$ ), в то время как количество пациентов с эндотелиальной дисфункцией было статистически значимо больше в группе больных ХСН с гиперфракталкинемией – 39 против 6 ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 4,65; df = 1;  $p = 0,0442$ ).

Таким образом, у больных ХСН выявлена связь между активностью воспалительного процесса и функциональным состоянием сосудистого эндотелия, а именно – уменьшение КЭФ, то есть развитие эндотелиальной дисфункции, по мере нарастания активности воспалительного процесса.

**Заключение.** При исследовании уровня фракталкина в качестве маркера активности воспалительного процесса у больных стенокардией напряжения в сочетании с артериальной гипертензией выявлена более высокая активность воспаления по мере нарастания функционального класса хронической сердечной недостаточности.

Установлено, что именно у пациентов с гиперфракталкинемией функциональное состояние сосудистого эндотелия нарушается в большей степени, что, на наш взгляд, является отражением как прямого, так и опосредованного воздействия воспалительных агентов, в частности, фракталкина, на эндотелий.

### Список литературы

1. Алмазов, В. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в раннем возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Ситникова // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26–29.
2. Ахминеева, А. Х. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 31–33.
3. Бабак, О. Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция : современное состояние вопроса / О. Я. Бабак, Ю. Н. Шапошникова, В. Д. Немцова // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14–22.
4. Кетлинский, С. А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 176 с.
5. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 550 с.
6. Ковальчук, Л. В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов / Л. В. Ковальчук // Микробиология. – 2000. – № 1. – С. 90–94.
7. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, Н. К. Черемис, Г. М. Пискунова, В. Г. Голубев, Д. Е. Панов, М. А. Берглезов, В. А. Колосов, В. В. Юлов, В. Н. Карпов, П. Н. Любченко, Р. В. Горенков, Д. А. Рогаткин, М. А. Гинзбург, М. В. Жидков, Н. С. Васильев, Б. С. Брискин, А. В. Прошин, М. В. Полянский, Т. А. Федорова, П. Н. Масыкин, А. В. Мамонов, В. Н. Букатко, С. Н. Ермольев, И. И. Бородулина, А. В. Белоусов; под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
8. Матвеев, Д. В. Функциональное состояние эндотелия и микроциркуляция у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Матвеев. – М., 2004. – 20 с.

9. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.
10. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – М. : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
12. Спирина, М. М. Клинико-диагностическое значение исследования плазменного фракталкина при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. М. Спирина. – Астрахань, 2011. – 24 с.
13. Тоголян, А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции / А. А. Тоголян // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 7–15.
14. Aukrust, P. Chemokines in cardiovascular risk prediction / P. Aukrust, A. Yndestad, C. Smith, T. Ueland, L. Gullestad, J. K. Damas // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97, № 5. – P. 748–754.
15. Balabanian, K. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension / K. Balabanian, A. Foussat, P. Dorfmueller, I. Durand-Gasselin, F. Capel, L. Bouchet-Delbos, A. Portier, A. Marfaing-Koka, R. Krzysiek, A. C. Rimaniol, G. Simonneau, D. Emilie, M. Humbert // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 10. – P. 1419–1425.
16. Coll, B. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker / B. Coll, C. Alonso-Villaverde, J. Joven // *Clin. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 383, № 1–2. – P. 21–29.
17. Cybulsky, M. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis / M. Cybulsky, R. Hegele // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 8. – P. 1118–1120.
18. Dantzer, R. Cytokine – induced sickness behavior: mechanisms and implication / R. Dantzer // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 222–234.
19. Mizutani, N. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine / N. Mizutani, T. Sakurai, T. Shibata, K. Uchida, J. Fujita, R. Kawashima, Y. I. Kawamura, N. Toyama-Sorimachi, T. Imai, T. Dohi // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 11. – P. 7478–7487.
20. Perros, F. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension / F. Perros, P. Dorfmueller, R. Souza, I. Durand-Gasselin, V. Godot, F. Capel, S. Adnot, S. Eddahibi, M. Mazmanian, E. Fadel, P. Hervé, G. Simonneau, D. Emilie, M. Humbert // *Eur Respir J.* – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 937–943.
21. Robinson, L. A. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection / L. A. Robinson, C. Nataraj, D. W. Thomas, D. N. Howell, R. Griffiths, V. Bautch, D. D. Patel, L. Feng, T. M. Coffman // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, № 11. – P. 6067–6072.

### References

1. Almazov V. A., Berkovich O. A., Sitnikova M. Yu. Jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh s debutom ishemičeskoj bolezni serdca v rannem vozraste [Endothelial dysfunction in patients with the debut of coronary heart disease at an early age]. *Kardiologija* [Cardiology], 2001, no. 5, pp. 26–29.
2. Akhmineeva A. H., Polunina O. S., Sevostyanova I. V., Voronina L. P. Rol' fraktalkina kak markera vospalitel'noj aktivacii pri sochetannoj respiratorno-kardial'noj patologii [The role of fractalkine as a marker of inflammatory activation in concomitant respiratory cardiac pathology]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* [Kuban medical scientific Herald], 2014, no. 1 (143), pp. 31–33.
3. Babak O. Ya., Shaposhnikova Yu. N., Nemtsova V. D. Arterial'naja gipertenzija i ishemičeskaja bolezni serdca – jendotelial'naja disfunkcija: sovremennoe sostojanie voprosa [Arterial hypertension and ischemic heart disease - endothelial dysfunction: a modern state of a problem]. *Ukrainskij terapevtičeskij zhurnal* [Ukrainian Therapeutic Journal], 2004, no. 1, pp. 14–22.
4. Ketlinskij S. A. *Immunologija dlja vracha* [Immunology for the doctor]. Saint-Petersburg, Hippocrates, 1998, 176 p.
5. Ketlinskij S. A., Simbircev A. S. *Citokiny* [Cytokines]. Saint-Petersburg, Foliant, 2008, 550 p.
6. Kovalchuk L. V. Hemokiny – novoe semejstvo citokinov, regulirujushhij migraciju lejkocitov [Chemokines - new family of cytokines regulating migration of leukocytes]. *Mikrobiologija* [Microbiology], 2000, no. 1, pp. 90–94.
7. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Cheremis N. K., Piskunova G. M., Golubev V. G., Panov D. E., Berglezov M. A., Kolosov V. A., Julov V. V., Karpov V. N., Ljubchenko P. N., Gorenkov R. V., Rogatkin D. A., Ginzburg M. A., Zhidkov M. V., Vasilev N. S., Briskin B. S., Proshin A. V., Poljanskij M. V., Fedorova T. A., Masjakin P. N., Mamonov A. V., Bukatko V. N., Ermol'ev S. N., Borodulina I. I., Belousov A. V. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi* [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Ed. A. I. Krupatkin, V. V. Sidorov. Moscow, Medicine, 2005, 256 p.
8. Matveev D. V. *Funkcional'noe sostojanie jendotelija i mikrocirkuljacija u bol'nyh hroničeskoj serdečnoj nedostatočnost'ju na fone terapii. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [The functional state of the endothelium and microcirculation in patients with chronic heart failure therapy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2004, 20 p.

9. Nurzhanova I. V., Polunina O. S., Voronina L. P., Polunina E. A. *Sposob ocenki funkcional'nogo sostojanija mikrososudistogo jendotelija u bol'nyh bronhial'noj astmoj* [The way to estimate the functional state of microvascular endothelial dysfunction in patients with bronchial asthma]. RF patent, no. 2436091, 2010.
10. Oganov R. G. Mamedov M. N. *Nacional'nye klinicheskie rekomendacii Vserossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov. Peresmotr 2009 goda* [The National guidelines of the society of cardiology. Review 2009]. Moscow, Medi Expo, 2009, 389 p.
11. Rebrova O. Ju. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
12. Spirina M. M. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovanija plazmennogo fraktalkina pri bronhial'noj astme. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Clinical and diagnostic value of the plasma fractalkine in bronchial asthma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 24 p.
13. Totolyan A. A. *Rol' hemokinov i ih receptorov v immunoreguljacii* [The role of chemokines and their receptors in immunoregulation]. *Immunologija* [Immunology], 2001, no. 5, pp. 7–15.
14. Aukrust P., Yndestad A., Smith C., Ueland T., Gullestad L., Damas J. K. Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thromb. Haemost.*, 2007, vol. 5, no. 97, pp. 748–754.
15. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P., Durand-Gasselini I., Capel F., Bouchet-Delbos L., Portier A., Marfaing-Koka A., Krzysiek R., Rimaniol A. C., Simonneau G., Emilie D., Humbert M. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 10, no. 165, pp. 1419–1425.
16. Coll B., Alonso-Villaverde C., Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker. *Clin. Chim. Acta*, 2007, vol. 1-2, no. 383, pp. 21–29.
17. Cybulsky M., Hegele R. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2003, vol. 8, no. 111, pp. 1118–1120.
18. Dantzer R. Cytokine – induced sickness behavior: mechanisms and implication. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, vol. 933, pp. 222–234.
19. Mizutani N., Sakurai T., Shibata T., Uchida K., Fujita J., Kawashima R., Kawamura Y. I., Toyama-Sorimachi N., Imai T., Dohi T. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine. *J. Immunol.*, 2007, no. 179, pp. 7478–7487.
20. Perros F., Dorfmueller P., Souza R., Durand-Gasselini I., Godot V., Capel F., Adnot S., Eddahibi S., Mazmanian M., Fadel E., Hervé P., Simonneau G., Emilie D., Humbert M. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2007, no. 29, pp. 937–943.
21. Robinson L. A., Nataraj C., Thomas D. W., Howell D. N., Griffiths R., Bautsch V., Patel D. D., Feng L., Coffman T. M. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection. *J. Immunol.*, 2000, vol. 11, no. 165, pp. 6067–6072.

УДК 616.1+616.24-036.12:616.153.96

© О.С. Полунина, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, Е.А. Полунина, 2014

## **ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ СОЧЕТАННОЙ РЕСПИРАТОРНО-КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ**

**Полунина Ольга Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

**Ахминеева Азиза Халиловна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Воронина Людмила Петровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Севостьянова Ирина Викторовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

**Полунина Екатерина Андреевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Изучена активность перекисного окисления липидов во взаимосвязях с показателями системного воспаления и функционального состояния сосудистого эндотелия при сочетанной респираторно-кардиальной патологии. Доказано, что присоединение ишемической болезни сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно увеличивает активность процессов перекисного окисления липидов. В свою очередь, высокая активность перекисного окисления липидов приводит к гиперсекреции вазоконстрикторов, то есть дисфункции эндотелия.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, С-реактивный протеин, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия.

## **PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS AT THE COMBINED RESPIRATORY-CARDIAC PATHOLOGY**

**Polunina Olga S.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

**Akhmineeva Aziza Kh.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Voronina Lyudmila P.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Sevostyanova Irina V.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

**Polunina Ekaterina A.**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical Academy, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The activity of peroxide oxidation of lipids in interrelations with indicators of system inflammation and functional condition of vascular endothelium was studied at combined respiratory - cardiac pathology. It was proved that ischemic heart disease accession at patients with chronic obstructive pulmonary disease significantly increased activity of processes of peroxide oxidation of lipids. At the same time high activity of peroxide oxidation of lipids led to hypersecretion of vasoconstrictors, i.e. dysfunction of endothelium.

**Key words:** peroxide oxidation of lipids, C-reactive protein, chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, arterial hypertension.

**Введение.** Оксидативный стресс – важнейшее звено патогенеза и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Активные формы кислорода поступают в легкие с сигаретным дымом, а также образуются непосредственно в легких воспалительными клетками (макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками) [4, 11]. Свободные радикалы кислорода, воздействуя на клетки эндотелия, вызывают развитие эндотелиальной дисфункции, что может играть важную роль в патогенезе развития артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с ХОБЛ [6].

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), высока в популяции и распространенность пациентов, страдающих одновременно ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) [1, 3, 5, 12]. При ХОБЛ отмечается повышение С-реактивного протеина (СРП), уровень которого коррелирует с активностью заболевания [16, 18, 20, 22]. Повышенный уровень СРП может рассматриваться как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: для оценки риска развития осложненных форм ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе рецидивов нестабильной стенокардии, для стратификации риска осложненного течения ИБС, в первую очередь, как маркер острых коронарных синдромов [13, 17, 21]. Использование С-реактивного белка как показателя нестабильности атеросклеротических бляшек оправдано в контексте воспалительной теории патогенеза атеросклероза, получившей последние годы множество научных подтверждений [7, 9, 15].

Таким образом, системное воспаление помимо оксидативного стресса является общим патогенетическим звеном для ХОБЛ, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и ИБС и служит как маркером тяжести заболевания, так и предиктором его прогрессирования [14, 19].

**Цель:** изучить активность перекисного окисления липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). В условиях ГБУЗ АО «ГКБ № 4 им. В.И. Ленина» было обследовано 6 групп пациентов: пациенты с ХОБЛ 2–3 стадии (35 человек), пациенты с ИБС: стенокардией напряжения 2–3 функционального класса (35 человек), пациенты с АГ 2 стадии (35 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ + ИБС (40 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ + АГ (40 человек) и группа соматически здоровых лиц (27 человек). У пациентов с сочетанной патологией АГ и ИБС развились на фоне уже диагностированной ХОБЛ.

Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев GOLD с использованием материалов «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» [2].

Диагноз АГ, стадии, риск развития осложнений определяли на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ. Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» [8].

Исследование интенсивности перекисного окисления липидов проводили по методу К. Jagi (1968) в модификации М. Uchiyama, М. Mihara (1995) с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК) [22]. Для определения содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови использовали диагностические наборы «ТБК-АГАТ» фирмы «Биоконт» (Россия). Определение уровня С-реактивного протеина (СРП) производили с применением диагностических наборов «CRP (HS) Wide Range НТI» фирмы «High Technology Inc.» (США). Исследование уровня эндотелина-1 в образцах плазмы осуществляли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения эндотелина (1-21) в биологических жидкостях фирмы «Biomedica» (Германия). Определение уровня фракталкина в образцах плазмы исполняли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc.» (США). Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., США) [10].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Уровень ТБК-активных продуктов при монопатологии (АГ, ИБС, ХОБЛ) был статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц (табл.). В группе больных ИБС медиана уровня ТБК-активных продуктов статистически значимо превысила аналогичный показатель в группе больных АГ ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ХОБЛ медиана уровня ТБК-активных продуктов была статистически значимо выше по сравнению с группами больных АГ и ИБС.

Таблица

**Уровень ТБК-активных продуктов у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью (ХОБЛ + АГ, ХОБЛ + ИБС)**

Группа сравнения	Медиана мкмоль/л	Квартили нижний; верхний	Процентили 5; 95	Критерий сравнения и уровень статистической значимости p
1	2	3	4	5
Соматически здоровые лица (контроль 1) n = 27	2,1	1,64; 3,21	0,62; 4,22	
Больные АГ (контроль 2) n = 35	3,7	2,89; 5,7	2,45; 6,3	$p_1 = 0,011$
Больные ИБС (контроль 3) n = 35	5,87	4,1; 6,58	3,3; 8,84	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Больные ХОБЛ (контроль 4) n = 35	11,94	10,25; 15,04	3,62; 16,57	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

1	2	3	4	5
Больные ХОБЛ + АГ n = 40	12,77	11,26; 15,88	9,71; 16,48	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>4</sub> = 0,197
Больные ХОБЛ + ИБС n = 40	16,47	14,96; 17,72	11,01; 18,94	p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001 p <sub>4</sub> < 0,001 p <sub>5</sub> < 0,001
				H <sub>1</sub> (df = 2; n = 110) = 51,42 p <sub>6</sub> < 0,001 H <sub>2</sub> (df = 2; n = 110) = 63,93 p <sub>7</sub> < 0,001

*Примечание: p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль 1) Mann-Whitney test; p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий с группой АГ (контроль 2) (Mann-Whitney test); p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости различий с группой больных ИБС (контроль 3) (Mann-Whitney test); p<sub>4</sub> – уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ (контроль 4) (Mann-Whitney test); p<sub>5</sub> – уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ в сочетании с АГ (Mann-Whitney test); p<sub>6</sub> – уровень статистической значимости межгрупповых различий в группах больных АГ, ХОБЛ, ХОБЛ+АГ (Kruskal-Wallis ANOVA test); p<sub>7</sub> – уровень статистической значимости межгрупповых различий в группах ИБС, ХОБЛ, ХОБЛ+ИБС (Kruskal-Wallis ANOVA test)*

Известно, что каскад окислительно-восстановительных реакций напрямую зависит от воспалительной активности и запускается рядом воспалительных агентов, в данной работе найдено подтверждение данной теории. Так, у пациентов с ХОБЛ была выявлена статистически значимая зависимость высокой силы между уровнем ТБК-активных продуктов и уровнем СРП ( $r = 0,721$ ;  $p < 0,001$ ), отражающая усиление перекисидации липидов при увеличении системной воспалительной активации. Кроме того, обнаружена сильная прямая корреляционная связь между уровнем ТБК-активных продуктов и уровнем плазменного фракталкина ( $r = 0,894$ ;  $p < 0,001$ ), указывающая на то, что именно рост уровня цитокинов-хемокинов способствует инициализации и поддержанию оксидативного стресса, а именно – процессов перекисного окисления липидов. Аналогичные взаимосвязи, но меньшей силы были выявлены и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, в группе больных ИБС были определены прямые корреляционные взаимосвязи средней силы между уровнем ТБК-активных продуктов и уровнем СРП ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,001$ ), уровнем ТБК-активных продуктов и уровнем плазменного фракталкина ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,001$ ). В группе пациентов с АГ также выявлены прямые корреляционные взаимосвязи (однако слабой силы) между уровнем ТБК-активных продуктов и уровнем СРП ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,023$ ), уровнем ТБК-активных продуктов и уровнем плазменного фракталкина ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,008$ ).

Таким образом, была определена избыточная активация процессов перекисного окисления липидов у пациентов как с ХОБЛ, так и с сердечно-сосудистой патологией (АГ, ИБС). Кроме того, у больных данных групп была обнаружена связь между системным воспалением и активацией перекисного окисления липидов.

В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ + АГ медиана уровня ТБК-активных продуктов статистически значимо превысила аналогичный показатель группы соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). При межгрупповом сравнении уровня ТБК-активных продуктов в группах больных АГ, ХОБЛ, ХОБЛ + АГ (Kruskal-Wallis ANOVA test) различия были статистически значимы –  $H_1$  (df = 2; n = 110) = 51,42  $p_6 < 0,001$ , однако при попарном сравнении в группе больных с сочетанием ХОБЛ + АГ уровень ТБК-активных продуктов был статистически значимо выше, чем в группе больных АГ ( $p < 0,001$ ), а различия с группой больных ХОБЛ были статистически незначимы ( $p = 0,197$ ). По результатам сравнения был сделан вывод о том, что присоединение АГ у пациентов с ХОБЛ не оказывает значимого влияния на исходно высокую активность перекисного окисления липидов, которая, однако, может являться важным патогенетическим фактором развития АГ при ХОБЛ.

В группе пациентов с ХОБЛ + ИБС медиана уровня ТБК-активных продуктов статистически значимо превысила таковую в группе соматически здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). При межгрупповом сравнении уровня ТБК-активных продуктов в группах больных ИБС, ХОБЛ, ХОБЛ + ИБС (Kruskal-Wallis ANOVA test) различия были статистически значимы –  $H_2$  (df = 2; n = 110) = 63,93  $p_7 < 0,001$ . При попарном сравнении в группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС уровень ТБК-активных продуктов был статистически значимо выше как по сравнению с группой больных ИБС ( $p < 0,001$ ), так и по сравнению с группой больных ХОБЛ ( $p < 0,001$ ). Таким образом, присоединение ИБС у пациентов

с ХОБЛ значимо увеличивает активность процессов перекисного окисления липидов. В свою очередь, высокая активность перекисного окисления липидов у пациентов с ХОБЛ является плацдармом для системного поражения сосудов, прогрессирования атеросклероза и развития ИБС.

Связующим звеном между процессами перекисного окисления у пациентов с ХОБЛ и присоединением ИБС является дисфункция сосудистого эндотелия, развивающаяся вследствие повреждения эндотелиальной выстилки свободными радикалами. Данное предположение подтверждалось наличием именно в группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС прямой корреляционной взаимосвязи между уровнем плазменного эндотелина-1 и уровнем ТБК-активных продуктов ( $r = 0,691$ ;  $p < 0,001$ ), отражающей увеличение продукции вазоконстрикторов при увеличении активности перекисного окисления липидов.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ + АГ также была выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между уровнем плазменного эндотелина-1 и уровнем ТБК-активных продуктов ( $r = 0,487$ ;  $p < 0,001$ ). Сила данной корреляционной взаимосвязи была меньше, чем в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ + ИБС, но сопоставима с группой больных ХОБЛ, где коэффициент корреляционной зависимости между уровнем плазменного эндотелина-1 и уровнем ТБК-активных продуктов составил  $r = 0,413$ ;  $p < 0,001$ .

В группе пациентов с ИБС корреляционная зависимость между уровнем плазменного эндотелина-1 и уровнем ТБК-активных продуктов была слабой силы ( $r = 0,302$ ;  $p = 0,034$ ), а в группе больных АГ статистически значимой зависимости выявлено не было ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,067$ ).

**Заключение.** У пациентов с сочетанной респираторно-кардиальной патологией была выявлена статистически значимая зависимость высокой силы между уровнем ТБК-активных продуктов и уровнем СРП ( $r = 0,721$ ;  $p < 0,001$ ), отражающая усиление перекисной окисления липидов при увеличении системной воспалительной активации. Следовательно, каскад окислительно-восстановительных реакций напрямую зависит от воспалительной активности и запускается рядом воспалительных агентов.

Доказано, что присоединение ишемической болезни сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значимо увеличивает активность процессов перекисного окисления липидов. В свою очередь, высокая активность перекисного окисления липидов приводит к гиперсекреции вазоконстрикторов, то есть дисфункции эндотелия.

#### Список литературы

1. Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания : механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
2. Белевский, А. С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) / А. С. Белевский. – М. : Атмосфера, 2009. – 100 с.
3. Голошубина, В. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Голошубина. – Омск, 2007. – 20 с.
4. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение) : физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. – СПб. : Медицинская пресса, 2006. – 397 с.
5. Задионченко, В. С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, Е. В. Шилова // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 11 (9). – С. 535–538.
6. Зарубина, Е. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е. Г. Зарубина, Е. А. Мишина, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 31–34.
7. Карпов, Ю. А. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: новые ориентиры? / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 19. – С. 847.
8. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – М. : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
9. Поляков, А. Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
10. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
11. Соодаева, С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 122–126.
12. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
13. Anzai, T. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction / T. Anzai, T. Yoshikawa, H. Shiraki, Y. Asakura, M. Akaishi, H. Mitamura, S. Ogawa // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 3. – P. 778–784.

14. Dahl, M. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl, J. Vestbo, P. Lange, S. E. Bojesen, A. Tybjaerg-Hansen, B. G. Nordestgaard // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175, № 3. – P. 250–255.
15. Fichtlscherer, S. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, G. Rosenberger, D. H. Walter, S. Breuer, S. Dimmeler, A. M. Zeiher // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 9. – P. 1000–1006.
16. Hurst, J. R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst, G. C. Donaldson, W. R. Perera, T. M. Wilkinson, J. A. Bilello, G. W. Hagan, R. S. Vessey, J. A. Wedzicha // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 8. – P. 867–874.
17. Kaptoge, S. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality : an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe, M. B. Pepys, S. G. Thompson, R. Collins, J. Danesh // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9709. – P. 132–140.
18. Man, S. F. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease / S. F. Man, J. E. Connett, N. R. Anthonisen, R. A. Wise, D. P. Tashkin, D. D. Sin // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61, № 10. – P. 849–853.
19. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 18. – P. 2165–2168.
20. Stolz, D. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD / D. Stolz, M. Christ-Crain, N. G. Morgenthaler, J. Leuppi, D. Miedinger, R. Bingisser, C. Müller, J. Struck, B. Müller, M. Tamm // *Chest.* – 2007. – Vol. 131, № 4. – P. 1058–1067.
21. Suleiman, M. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction, predictive role of C-reactive protein / M. Suleiman, R. Khatib, Y. Agmon, R. Mahamid, M. Boulos, M. Kapeliovich, Y. Levy, R. Beyar, W. Markiewicz, H. Hammerman, D. Aronson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 5. – P. 962–968.
22. Van Durme, Y. M. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease / Y. M. Van Durme, K. M. Verhamme, A. J. Aarnoudse, G. R. Van Pottelberge, A. Hofman, J. C. Witteman, G. F. Joos, Brusselle G. G., Stricker B. H. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 375–382.

#### References

1. Avdeev S. N., Bajmakanova G. E. HOBL i serdechno – sosudistye zabojevanija: mehanizmy asociacii [COPD and cardiovascular disease: mechanisms association]. *Pul'monologija [Pulmonology]*, 2008, no. 1, pp. 5–13.
2. Belevskij A. S. Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih (GOLD) [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive lung disease (GOLD)]. Moscow, Atmosphere, 2009, 100 p.
3. Goloshubina V. V. *Arterial'naja gipertenzija u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Omsk, 2007, 20 p.
4. Dubinina E. E. *Produkty metabolizma kisloroda v funkcional'noj aktivnosti kletok: (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie): fiziologicheskie i kliniko-biohimicheskie aspekty* [Products of metabolism of oxygen in the functional activity of cells: (life and death, creation and destruction): physiological and clinical-biochemical aspects]. Saint-Petersburg, Medical press, 2006, 397 p.
5. Zadionchenko V. S., Adasheva T. V., Shilova E. V. Kliniko-funkcional'nye osobennosti arterial'noj gipertonii u bol'nyh hronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkih [Clinical and functional characteristics of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkij meditsinskij zhurnal [Russian medical journal]*, 2003, vol. 9, no. 11, pp. 535–538.
6. Zarubina E. G., Mishina E. A., Osadchuk M. A. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v patogeneze sochetannyh serdechno-legochnyh zabojevanij [Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of combined cardio-pulmonary diseases]. *Klinicheskaja medicina [Clinical medicine]*, 2006, no. 5, pp. 31–34.
7. Karpov Ju. A., Sorokin E. V. Pervichnaja profilaktika serdechno-sosudistyh zabojevanij: novye orientiry? [Primary prevention of cardiovascular disease: new guidelines]. *Russkij meditsinskij zhurnal [Russian journal of medicine]*, 2002, no. 19, p. 847.
8. Oganov R. G. *Nacional'nye klinicheskie rekomendacii Vserossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov. Peresmotr 2009 goda* [The National guidelines of the society of cardiology. Review 2009]. Moscow, Medi Expo, 2009, 389 p.
9. Poljakov A. E., Shishkin V. V. S-reaktivnyj belok kak prognosticheskij faktor u bol'nyh s ishemicheskoj bolezni serdca [C-reactive protein as a prognostic factor in patients with ischemic heart disease]. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal [Ukrainian cardiological journal]*, 2006, no. 1, pp. 14–17.
10. Rebrova O. Ju. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.

11. Soodaeva S. K. Okislitel'nyj stress i antioksidantnaja terapija pri zabolevanijah organov dyhanija [Oxidative stress and antioxidant therapy for diseases of the respiratory organs]. *Pul'monologija* [Pulmonology], 2006, no. 4, pp. 122–126.
12. Chuchalin A. G. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih i soputstvujushhie zabolevanija [Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant diseases]. *Pul'monologija* [Pulmonology], 2008, no. 2, pp. 5–14.
13. Anzai T., Yoshikawa T., Shiraki H., Asakura Y., Akaishi M., Mitamura H., Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 3, pp. 778–784.
14. Dahl M., Vestbo J., Lange P., Bojesen S. E., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 3, pp. 250–255.
15. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D. H., Breuer S., Dimmeler S., Zeiher A.M. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 9, pp. 1000–1006.
16. Hurst J. R., Donaldson G. C., Perera W. R., Wilkinson T. M., Bilello J. A., Hagan G. W., Vessey R. S., Wedzicha J. A. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 867–874.
17. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M. B., Thompson S. G., Collins R., Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9709, pp. 132–140.
18. Man S. F., Connett J. E., Anthonisen N. R., Wise R. A., Tashkin D. P., Sin D. D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2006, vol. 10, no. 61, pp. 849–853.
19. Pasceri V., Willerson J. T., Yeh E. T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 18, pp. 2165–2168.
20. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Leuppi J., Miedinger D., Bingisser R., Müller C., Struck J., Müller B., Tamm M. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 2007, vol. 131, no. 4, pp. 1058–1067.
21. Suleiman M., Khatib R., Agmon Y., Mahamid R., Boulos M., Kapeliovich M., Levy Y., Beyar R., Markiewicz W., Hammerman H., Aronson D. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction, predictive role of C-reactive protein. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, no. 5, pp. 962–968.
22. Van Durme Y. M., Verhamme K. M., Aarnoudse A. J., Van Pottelberge G. R., Hofman A., Witteman J. C., Joos G. F., Brusselle G. G., Stricker B. H. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2009, vol. 179, no. 5, pp. 375–382.

УДК 611.018.86:616.74-007

© О.Ю. Потяк, 2014

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПОСЛЕ ОБЩЕЙ ГЛУБОКОЙ ГИПОТЕРМИИ**

**Потяк Олеся Юрьевна**, ассистент кафедры анатомии человека, Ивано-Франковского национального медицинского университета, Министерства здравоохранения Украины, Украина, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, д. 2, тел.: +380978741446, e-mail: serg\_popel@mail.ru.

Цель исследования предполагает изучение жевательной мышцы крысы после общей глубокой гипотермии. Исследования проведены гисто-ультраструктурными методами. Показано, что морфологические изменения в мышечных волокнах через 3, 7, 14 и 30 суток после общей глубокой гипотермии крыс имеют этапный характер. В первые 7 суток реактивные процессы развиваются на фоне резкого спазма кровеносных сосудов. В период от 7 до 14 суток после начала моделирования общего глубокого охлаждения происходит выраженная вазодилатация, паравазальный отек и деструкция, в основном мышечных волокон промежуточного типа. В этот период наблюдается повышенная проницаемость стенки гемокapилляров, что сопровождается повышением количества пиноцитозных пузырьков и образованием трансэндотелиальных каналов. С 15 до 30 суток после общей глубокой гипотермии проходит третий этап, соответствующий адаптационным перестройкам мышечной ткани и кровеносного русла.

**Ключевые слова:** гипотермия, мышечные волокна, жевательные мышцы.

## MORPHOLOGICAL DESCRIPTION OF MASTICATORY MUSCLES AFTER THE TOTAL DEEP HYPOTHERMIA

*Potyak Olesya Yu.*, Assistant, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galitskaya St., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine, tel: +380978741446, e-mail: serg\_popel@mail.ru.

The research aim suggests the study of masticatory muscle of a rat after the total deep hypothermia. Researches are conducted using histo-ultrastructural methods. The paper shows that morphological changes in muscle fibres in 3, 7, 14 and 30 days after total deep hypothermia of rats have phase character. In the first 7 days reactive processes develop on the background of the sharp spasm of blood vessels. Within the period from 7 to 14 days after the beginning of the simulation of the total deep cooling obvious vasodilatation, paravasal edema and destruction, mainly, in muscle fibres of intermediate type occur. The hyperpermeability of blood capillary walls occurs in this period accompanied by the increase of pinocytotic vesicles and formation of trans-endothelial channels. From 15 to 30 days after the total deep hypothermia the third stage begins proper to adaptation alterations of muscular tissue and blood channels.

**Key words:** *hypothermia, muscle fibres, masticatory muscles.*

**Введение.** Возникновению миодистрофий часто способствует предварительное локальное или общее переохлаждение организма [1, 4, 6]. Вместе с тем, клинические наблюдения с использованием, в основном функциональных методов исследования, только углубляют расхождения во взглядах на роль холодового фактора в возникновении этого патологического процесса [2, 8]. Поэтому важное значение приобретают результаты экспериментальных морфологических исследований по определению реакции мышечных волокон (МВ) и различных звеньев гемомикроциркуляторного русла (ГМЦР) на общую глубокую гипотермию [5, 6, 11]. Но и здесь в определении структурных основ общего патогенеза миодистрофии вне внимания ученых остались вопросы структурной пластичности МВ после общей глубокой гипотермии (ОГГ), отсутствуют обоснованные данные относительно механизма запуска дисфункциональной гипотрофии жевательных мышц, не выяснена роль метаболических изменений в МВ [8, 9].

**Цель:** изучить жевательные мышцы крысы после общей глубокой гипотермии.

**Материалы и методы исследования.** Изучены жевательные мышцы у 65 половозрелых крыс-самцов, которые брали из центральной части *m. masseter* через 3, 7, 14 и 30 суток после ОГГ. Контролем служил материал интактных крыс. Во всех случаях кусочки для исследования брали в одних и тех же участках жевательной мышцы. На свежезамороженных срезах выявляли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по Нахласу. Часть материала заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван Гизон. Для электронно-микроскопических исследований материал обрабатывали по общепринятым правилам. Срезы изучали на электронном микроскопе ПЭМ-125К (ПО "SELMG", Украина). Полученные результаты обрабатывали методами параметрической статистики.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Через трое суток от начала моделирования ОГГ наблюдается неравномерное расширение эндомизия, что свидетельствует об отечности мышечной ткани. Заметно расширение цистерн саркоплазматической сети, в миофибриллах нарушается правильное расположение Z-линий, отдельные кристы в митохондриях редуцированы. В сравнении с контрольной группой животных суммарная площадь поперечного сечения ГМЦР жевательной мышцы на 60,3 % меньше ( $p < 0,05$ ). В эндотелиоцитах уменьшается содержание пиноцитозных пузырьков, вследствие чего повышается электронно-оптическая плотность их цитоплазмы. Митохондрии эндотелиоцитов деструктурированы, отечны, кристы укорочены.

Через 7 суток после начала моделирования ОГГ большинство мионов имеют необычное строение. Вокруг отдельных микрососудов встречается незначительная круглоклеточная инфильтрация. Изменения митохондрий и миофибрилл соответствуют описанным ранее, но некоторые миофибриллы могут превращаться в пучки миофиламентов. Просвет микрогемососудов приобретает неравномерные контуры, что может быть обусловлено потерей нервно-гуморального контроля в ГМЦР при ОГГ. На возможность развития паралитической вазодилатации в ранние сроки как после местной, так и общей гипотермии указывает целый ряд авторов [3, 5, 11]. В эндотелиальных клетках уменьшается содержание пиноцитозных пузырьков, но увеличивается количество маргинальных складок, что свидетельствует о напряжении метаболических процессов в окружающих тканях [6, 9]. Значительно увеличивается пространство между сарколеммой и эндотелиоцитами.

Спустя 14 суток наряду с неизменными наблюдаются отдельные МВ, содержащие участки цитолиза. Во многих МВ резко расширены цистерны саркоплазматической сети. Часто между мио-

фибриллами располагаются широкие участки отека саркоплазмы, с пониженным содержанием гранул гликогена и рибосом. В миофибриллах нарушена структура Z-линий. В ряде митохондрий наряду с уменьшением числа крист разрушается наружная мембрана.

Спустя 30 суток увеличивается число МВ с деструктивными признаками. Наблюдаются цепочки мышечных ядер, занимающих центральное положение. Между отдельными МВ располагаются небольшие диффузные и периваскулярные инфильтраты. Нарушается целостность отдельных миофибрилл, чаще по периферии МВ. Митохондрии обычно имеют просветленный матрикс и уменьшенное число крист. Каналы саркоплазматической сети остаются расширенными.

Проведенный морфометрический анализ показал, что через 3, 7 и 14 суток после ОГГ происходит постепенное и значительное изменение площади поперечного сечения МВ. На протяжении первой недели после моделирования ОГГ средние значения площади поперечного сечения МВ статистически вероятно ( $p < 0,05$ ) превышают данные контрольного материала на 12,6 и 34,2 %, соответственно, что, по-видимому, связано с имеющейся отеком мышечной ткани. На такую возможность указывает С.Б. Герашенко [5].

Через 30 суток уменьшается средняя площадь сечения МВ ( $p < 0,05$ ) за счет снижения доли крупных МВ, что свидетельствует о глубоких деструктивных процессах, которые развиваются в мышечной ткани на поздних этапах после гипотермии. При этом отличия гистограмм распределения МВ по площади имеют случайный характер, что подтверждает полиморфный характер изменений, происходящих в жевательных мышцах после ОГГ. Это обстоятельство следует учитывать при выборе метода и длительности лечения, а также планировании реабилитационных мероприятий [2].

После ОГГ активность СДГ несколько повышается к 3 дню эксперимента, к концу первой недели приближается к исходным цифрам, затем снижается. Спустя 14 суток активность СДГ по сравнению с контролем уменьшается значимо ( $p < 0,01$ ), причем увеличивается доля МВ с низкой оптической плотностью и уменьшается их доля с высокой активностью СДГ. Только через 30 суток распределение активности СДГ МВ существенно не отличается от такового в контроле.

Начальные сроки ОГГ характеризуются уменьшением количества пиноцитозных пузырьков в эндотелиоцитах гемокapилляров. Через 7 суток после ОГГ наблюдается их резкое увеличение. Одновременно, начиная с конца первой недели, уменьшается размер пиноцитозных пузырьков. Их диаметр спустя 30 суток составляет 73,0 % от контрольных данных.

Начиная с ранних сроков наблюдения, значительно увеличивается относительный объем саркоплазматических трубчатых образований. Относительный объем миофибрилл изменяется лишь к 30 суткам после ОГГ. Изменения содержания митохондрий в МВ подтверждают наличие характерных этапов в процессе структурных перестроек мышечной ткани в условиях ОГГ: их доля увеличилась через 3 суток, затем возвратилась к исходному уровню и с конца 2 недели существенно уменьшилась. Изменения в МВ свидетельствуют об реактивных и дистрофических процессах после ОГГ.

Неодинаковая степень их выраженности связана с существованием в составе жевательной мышцы различных волокон, причем преобладают МВ промежуточного типа. Имеются указания, что наиболее чувствительны к резкому охлаждению волокна промежуточного типа, где дегенеративные изменения касаются всех структур [10, 11]. Результаты исследований показывают, что в МВ наряду с измененными митохондриями и миофибриллами находятся аналогичные органоиды без видимых повреждений, а одиночные МВ с признаками реактивно-дистрофических перестроек окружены МВ обычного строения. Это соответствует закону перемежающейся активности функционирующих структур и закону дискретности биологических процессов, согласно которому изменение структур происходит не целиком, а отдельными единицами, что играет важную роль в протекании адаптации и деструкции [3, 7]. Сдвиги на субмикроскопическом уровне в МВ следует рассматривать как совместный результат влияния ограниченной функции и нарушений взаимоотношений между кровеносными капиллярами и МВ.

А.Р. Авакян [1], Г.В. Даценко [6], Л.М. Непомнящих [9] полагают, что такие изменения характерны для стресс-реакции и длятся 1–3 суток. Сопоставление результатов данного исследования с фактами, полученными другими авторами [4, 9], подтверждает правомочность вывода относительно этапов в процессе изменения жевательной мышцы после общего глубокого охлаждения.

**Вывод.** В динамике изменений МВ после ОГГ происходит несколько этапов. Первый этап (до 7 суток) соответствует реактивным сдвигам из-за резкого спазма кровеносных сосудов. На втором этапе (7–14 суток) происходит выраженная вазодилатация. С конца 2 недели после ОГГ начинается третий этап (15–30 суток), соответствующий адаптационным перестройкам.

### Список литературы

1. Авакян, А. Р. Действие кратковременного глубокого локального охлаждения и его усиление витамином А / А. Р. Авакян, И. Л. Бровкина, А. И. Лазарев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 2. – С. 13–15.
2. Александров, Н. М. Микрохирургическая реконструкция пальцев кисти при последствиях холодовой травмы / Н. М. Александров, С. В. Петров // Холодовая травма : мат-лы III Научной конференции (г. Санкт-Петербург, 18 апреля 2002 г.). – СПб. : ВМедА, 2002. – С. 5–6.
3. Ананьева, О. В. Сравнительный анализ реактивности системного и регионального кровообращения к медиаторам симпатической и парасимпатической нервной системы в различные периоды холодовой адаптации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / О. В. Ананьева. – Тюмень, 2005. – 47 с.
4. Вихриев, Б. С. Местные поражения холодом / Б. С. Вихриев, С. Х. Кичемасов, Ю. Р. Скворцов. – Л. : Медицина, 1991. – 192 с.
5. Геращенко, С. Б. Нейровазальные отношения седалищного нерва, его сегментарных центров и их изменения при холодовой нейропатии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Б. Геращенко. – Симферополь, 1990. – 19 с.
6. Даценко, Г. В. Морфофункциональные изменения в организме в ответ на общую и локальную гипотермию / Г. В. Даценко, Е. Н. Шаповал // Вісник морфології. – 2001. – № 2. – С. 305–307.
7. Зинчук, В. В. Функциональная система транспорта кислорода : фундаментальные и клинические аспекты / В. В. Зинчук, Н. А. Максимович, М. В. Борисюк; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно : Изд-во ГрГМУ, 2003. – 236 с.
8. Мищук, Н. Е. Холодовая болезнь (гипотермия) : научный обзор / Н. Е. Мищук // Медицина неотложных состояний. – 2006. – Т. 4, № 5. – С. 40–53.
9. Непомнящих, Л. М. Морфогенез метаболических повреждений жевательных мышц : стратегия ограничения повреждения / Л. М. Непомнящих, М. А. Бакарев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2009. – № 7. – С. 13–19.
10. Hahn, A. F. Cold-induced sweating syndrome: a report of two cases and demonstration of genetic heterogeneity / A. F. Hahn, D. L. Jones, P. M. Knappskog, H. Boman, J. G. McLeod // J. Neurol. Sci. – 2006. – Vol. 250, № 1-2. – P. 62–70.
11. Mustafa, S. Cooling is a potent vasodilator of deep vessels in the rat / S. Mustafa, O. Thulesius // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2001. – Vol. 79, № 11. – P. 899–904.

### References

1. Avakyan A. R., Brovkina I. L., Lazarev A. I. Deystvie kratkovremennogo glubokogo localnogo okhlazhdenia i ego usilenia vitaminom A [Action of the brief deep local cooling and its strengthening by the A vitamin]. *Patologicheskaya fiziologia i eksperimentalnaya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy], 2003, no. 2, pp. 13–15.
2. Aleksandrov N. M., Petrov S. I. *Microchirurgizheskaya rekonstrukcia paltsev kisti pri posledstviyach cholidovoy travmy* [Microsurgical reconstruction of fingers in case of cold trauma]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Cholidovaya travma»* [Materials of III scientific-practical conference “Cold trauma”]. – SPb, 2002, pp. 5–6.
3. Ananeva O. V. *Sravnitelnyy analiz reaktivnosti sistemnogo i regionalnogo krovoobraschenia k mediatoram simpaticheskoy i parasimpaticheskoy nervnoy sistemi v razlichnye periody cholidovoy addaptacii: Avtoreferat dissertacii doktora medicinskih nauk* [Comparative analysis of reactivity of system and regional circulation of blood to mediators of the sympathetic and parasympathetic nervous system in the different periods of cooling adaptation. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Tyumen, 2005, 47 p.
4. Vikhriev B. S. *Mestnie porazhenia cholodom* [Local cold damage]. Leningrad, Medicina, 1991, 192 p.
5. Gerashchenko S. B. *Neyrovazalnye otnoshenia sedalishchnogo nerva, ego segmentarnich centrov i ich izmenenia pri cholidovoy neyropatii: Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Neurovasal relations of sciatic nerve, its segmental centers and their changes in cold neuropathy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Simferopol, 1990, 19 p.
6. Datsenko G. V., Shapoval E. N. *Morfofunkcionalnye izmenenia v organizme v otvet na obschuyu i lokalnyuyu hypotermipotermiyu* [Morphofunctional changes in organism in reply to general and local hypothermia]. *Visnik morfologii* [Reports of Morphology], 2001, no. 2, pp. 305–307.
7. Zinchuk V. V., Maksimovich N. A., Borisyuk M. V. *Funkcionalnaya sistema transporta kisloroda: fundamentalnye i klinicheskie aspekty* [Functional system of oxygen transport: fundamental and clinical aspects]. Ed. V. V. Zinchuk. Grodno, 2003, 236 p.
8. Mishchuk N. E. *Cholidovaya bolezn (hypotermiya): nauchnyy obzor* [Cold disease (hypothermia): scientific review]. *Medicina neotlozhnich sostoyaniy* [Emergency Medicine], 2006, vol. 4, no. 5, pp. 40–53.
9. Nepomnyashchikh L. M., Bakarev M. A. *Morfogenez metabokicheskikh povregdeniy schevatelnykh myshts: strategiya ogrpanicheniya povregdeniya* [Morphogenesis of metabokicheskikh povregdeniy schevatelnykh myshts: damage limitation strategy]. *Vestnik Rossiyskoy akademii medicinskih nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Sciences], 2009, no. 7, pp. 13–19.
10. Hahn A. F., Jones D. L., Knappskog P. M., Boman H., McLeod J. G. Cold-induced sweating syndrome: a report of two cases and demonstration of genetic heterogeneity. *J. Neurol. Sci.*, 2006, vol. 250, no. 1-2, pp. 62–70.
11. Mustafa S., Thulesius O. Cooling is a potent vasodilator of deep vessels in the rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2001. – vol. 79, no. 11, pp. 899–904.

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЛАЗМЕННОГО ЭНДОТЕЛИНА-1 И ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

*Стройкова Татьяна Равильевна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : 8-937-125-23-37, e-mail: agma@astranet.ru.

*Башкина Ольга Александровна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

*Донская Марина Геннадьевна*, заведующая клинической лабораторией, ГБУЗ АО «Областной центр крови», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, д. 1 Б, тел. : (8512) 33-35-63, e-mail: astr\_ock@mail.ru.

В последние десятилетия бронхиальную астму рассматривают как состояние, характеризующееся обратимой обструкцией бронхов. Однако у многих пациентов с этим заболеванием после лечения ингаляционными глюкокортикостероидами выявляют остаточную обструкцию, что, очевидно, является следствием ремоделирования дыхательных путей. Все структурные изменения, происходящие в дыхательных путях у взрослых пациентов с бронхиальной астмой, приводят к увеличению толщины бронхиальной стенки. Данные процессы у детей остаются малоизученными. Имеются данные о морфологических изменениях в слизистой оболочке дыхательных путей при бронхиальной астме, однако особенности их воспаления в детском возрасте, зависимость тяжести бронхиальной астмы от степени выраженности аллергического воспаления остаются недостаточно изученными. Решение этих вопросов может способствовать повышению эффективности противовоспалительной терапии детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести. Правильная оценка активности аллергического воспаления дыхательных путей важна для суждения о тяжести течения бронхиальной астмы и выбора режима противовоспалительной терапии.

*Ключевые слова:* астма, дети, ремоделирование, дыхательные пути.

### **CLINICAL DIAGNOSTIC VALUE OF PLASMA ENDOTHELIN-1 AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR IN CHILDREN WITH SEVERE ASTHMA**

*Stroykova Tatyana R.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-937-125-23-37, e-mail: agma@astranet.ru.

*Bashkina Olga A.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

*Donskaya Marina G.*, Head of Laboratory, Regional Blood Center, 1 B Kubanskaya St., Astrakhan, 414057, Russia, tel: (8512) 33-35-63, e-mail: astr\_ock@mail.ru.

Asthma is considered as the condition characterized by formation of returned bronchial obstruction. Many patients with asthma after treatment with inhaled corticosteroids reveal residual obstruction, which is obviously the consequence of airway remodeling. All structural changes occurring in the respiratory tract of adult patients with bronchial asthma may lead to increase in the thickness of the bronchial wall. In children these processes are still poorly understood. There are data on morphological changes the mucous membrane of airways at bronchial asthma, but features of their inflammation in children age, dependence of level of bronchial asthma on degree of expressiveness of allergic inflammation remain to be not well studied. The solution of these questions can promote increase of efficiency of anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma of various degree a severity. The estimation of activity of allergic inflammation of airways is important for definition of level bronchial asthma and choice of anti-inflammatory therapy.

*Key words:* asthma, children, remodeling, airway.

**Введение.** В последнее время дискутируется вопрос об обратимости процессов хронического воспаления при бронхиальной астме у детей. Имеются данные о взаимосвязи некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции, в частности, эндотелина-1 и факторов роста, которые могут вызвать

активацию ангиогенеза и коллагеногенеза [2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15]. Процесс активации фибробластов включает в себя ряд этапов: пролиферацию клеток фибробластического ряда; миграцию фибробластов в область повреждения; ориентацию фибробластов в параллельные ряды; синтез и секрецию коллагена; организацию соединительнотканной капсулы. После стимуляции интерлейкином 1 (ИЛ-1) и фактором некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) фибробласты начинают продуцировать простогландин E<sub>2</sub>, который, выступая в роли тормозного аутокринного медиатора, ингибирует их пролиферацию, чем достигается эффект, обратный действию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Поскольку фибробласт продуцирует цитокины стимулирующего и тормозного действия, его можно рассматривать не только как эффекторную клетку репарации, синтезирующую коллаген и протеогликаны внеклеточного матрикса, но и как один из центральных элементов в регуляции репаративного процесса, использующий аутокринные регуляторные петли [1, 6, 7, 8]. Одними из таких регуляторных систем являются цитокины, ростовые факторы – медиаторы межклеточных взаимодействий. Астма сопровождается не только бронхоспазмом, но и необратимыми структурными изменениями бронхов, которые называют ремоделированием дыхательных путей. В последние годы в литературе появилось большое число публикаций, посвященных этой проблеме [10, 13, 14, 16, 17]. По мнению многих авторов, ремоделирование дыхательных путей имеет важное значение в патогенезе астмы и является одним из факторов, влияющих на ее естественное течение. Соответственно, этот процесс можно рассматривать как возможную «мишень» при разработке новых методов лечения заболевания [18, 19].

**Цель:** выявить и оценить процессы фиброгенеза при тяжелой астме у детей, а также изучить взаимосвязь показателей плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с тяжелой степенью астмы.

**Материалы и методы исследования.** Объекты исследования были представлены двумя группами детей: 1) пациенты с бронхиальной астмой атопической формы тяжелой степени, 60 человек (38 мальчиков, 22 девочки), 2) условно здоровые дети, 30 человек, вошедших в группу сравнения. Пациенты с астмой находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 2» г. Астрахани. В группу исследования были включены дети с длительностью заболевания от 5 до 10 лет. Степень тяжести заболевания выставлена согласно критериям, описанным в соответствующих документах: GINA, национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (пересмотр 2012 г.) [1, 5]. Дети получали базисную терапию комбинированными препаратами, куда включены высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов и пролонгированный бронхолитик. Проведен анализ количества обострений, госпитализаций в течение года. Проанализированы тесты самоконтроля пациентов.

Для определения плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов (основная форма) в образцах плазмы использованы стандартные тест-системы (Biomedica, Австрия). Проверку гипотезы о равенстве в двух сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Нулевая гипотеза отвергалась при  $p > 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проанализировано количество обострений и госпитализаций за месяц, за год. Количество обострений за год составило около 6 эпизодов, при этом госпитализации были осуществлены не во всех случаях и составили около 4 раз в год (табл. 1).

Таблица 1

**Анализ обострений и госпитализаций за год у детей с тяжелой астмой**

Количество случаев обострений за год	Количество случаев госпитализаций за год	Количество случаев обращения за неотложной помощью за год
5,9 ± 1,2	4,4 ± 2,3	3,3 ± 1,2

У всех детей на протяжении заболевания сохранялись персистирующие симптомы астмы. Вне обострения у детей сохранялись симптомы гиперреактивности, физикальные изменения в легких, отмечались выраженные нарушения показателей функции внешнего дыхания по обструктивному типу, отмечался высокий коэффициент вариабельности по результатам пикфлоуметрии и, соответственно, прогнозировался высокий риск обострений (табл. 2).

Таблица 2

**Нарушения функции внешнего дыхания и тесты самоконтроля у детей с тяжелой астмой**

ОФВ <sub>1</sub> , %	ПФМ коэффициент вариабельности	АСQ-5, баллы
59,67 ± 12,8	36,78 ± 13,6	12,8 ± 0,76

*Примечание:* ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха, ПФМ – пикфлоуметрия, АСQ-5 – Опросник по контролю симптомов астмы

При обострении пациенты лечились как амбулаторно, так и в стационаре, за исключением случаев тяжелых обострений, которые требовали госпитализации.

У пациентов в периоде обострения изучен уровень плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов (ФРФ) (табл. 3, 4). Известно, что плазменный эндотелин-1 может потенцировать активность факторов роста, в частности, фактора роста фибробластов, который, в свою очередь, стимулирует активность фибробластов. Выявлены статистически значимые показатели, свидетельствующие о том, что у детей с тяжелой степенью астмы имеет место повышение уровня плазменного эндотелина-1 по сравнению с группой условно здоровых детей. Это свидетельствует о дисфункции гладкомышечных элементов, повреждении эндотелия, которые играют важную роль в патогенезе заболевания. Однако при исследовании фактора роста фибробластов в плазме у пациентов с тяжелой степенью астмы отмечено незначительное повышение его показателей, что указывает на отсутствие выраженного фибро- и коллагеногенеза (табл. 4).

Таблица 3

**Показатели плазменного эндотелина-1 у детей с тяжелой бронхиальной астмой**

ЭД-1 фмоль/мл	М ± σ	Медиана
Тяжелая степень астмы, n = 60	0,5416 ± 0,1*	0,33
Условно здоровые, n = 30	0,281 ± 0,1*	0,23

Примечание: \* –  $p < 0,001$  – достоверность различий с контрольной группой

Таблица 4

**Показатели фактора роста фибробластов у детей с тяжелой бронхиальной астмой**

ФРФ, пкг/мл	М ± σ	Медиана	Вариабельность показателей
Тяжелая степень астмы, n = 60	6,7 ± 3,5*	5,9	2,9–21,9
Условно здоровые, n = 30	5,5 ± 1,9*	5,3	2,7–13,2

Примечание: \* –  $p < 0,01$  – достоверность различий с контрольной группой

**Заключение.** При тяжелой степени заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию высокими дозами ингаляционных кортикостероидов, сохраняется повышение продукции плазменного эндотелина-1, что свидетельствует об активности гладкомышечных элементов и наличии дисфункции эндотелия.

Установлено, что у детей с тяжелой степенью астмы активность фактора роста фибробластов не выражена, что свидетельствует об отсутствии пролиферативных процессов в бронхах и интенсивной активации коллагеногенеза.

**Список литературы**

1. Белевский, А. С. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, пересмотр 2011 г.) / А. С. Белевский. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
2. Богатырев, А. Ф. Морфологические особенности строения слизистой оболочки дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой / А. Ф. Богатырев, Г. А. Новик // Аллергология. – 2001. – № 3. – С. 7–11.
3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : национальная программа. – М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
4. Воронина, Л. П. Роль эндотелина-1 в развитии хронической обструктивной патологии легких / Л. П. Воронина, М. К. Яценко, Г. А. Трубников, Ю. А. Афанасьев, Т. А. Уклистая, О. С. Полунина // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 6. – С. 45.
5. Деев, И. А. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме : основы патогенеза / И. А. Деев, И. В. Петрова, Е. Г. Кармалита, Ф. И. Петровский, Л. М. Огородова // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 4. – С. 14–16.
6. Емельянов, А. В. Безопасность комбинированной терапии сальметеролом и флутиказона пропранололом у больных бронхиальной астмой / А. В. Емельянов, Г. Р. Сергеева // Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 107–112.
7. Зайцева, О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О. В. Зайцева // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 106–111.
8. Княжеская, Н. П. Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы / Н. П. Княжеская // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 5. – С. 245–250.
9. Княжеская, Н. П. Ингаляционные глюкокортикостероиды основа противовоспалительной терапии бронхиальной астмы / Н. П. Княжеская // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. Приложение. – 2006. – С. 9–13.
10. Локшина, Э. Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 94–97.

11. Ляпунов, А. В. Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркеры / А. В. Ляпунов, И. И. Балаболкин, И. Е. Смирнов // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 1–5.
12. Марков, Х. М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х. М. Марков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 43–47.
13. Намазова, Л. С. Эпидемиология и профилактика аллергических болезней и бронхиальной астмы на современном этапе / Л. С. Намазова, Н. И. Вознесенская, Р. М. Торшхоева, К. Е. Эфендиева, Ю. Г. Левина // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 66–70.
14. Огородова, Л. М. Тяжелая бронхиальная астма у детей / Л. М. Огородова // Consilium medicum. 2001. – Т. 3, № 9. – С. 8–12.
15. Редькин, Ю. В. Дисфункция эндотелия и возможности фармакологической регуляции / Ю. В. Редькин // Омский научный вестник. – 2003. – № 3. – С. 33–36.
16. Bara, I. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodeling in asthma / I. Bara, A. Ozier, J. M. Tunon de Lara, P. Berger // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36. – P. 1174–1184.
17. Bishof, R. J. Measurement and impact of remodeling in the lung : airway neovascularization in asthma / R. J. Bishof, J. E. Bourke, S. J. Hirst, E. N. Meeusen, K. J. Snibson, J. Van Der Velden // Proceedings of the American Thoracic society. – 2009. – Vol. 6, № 8. – P. 673–677.
18. Black, J. L. Mechanism of airway remodeling. Airway smooth muscle / J. L. Black, M. Roth, J. Lee // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 63–66.
19. Vignola, A. M. Cellular network in airways inflammation and remodelling / A. M. Vignola, S. La Grutta, G. Chiappara, A. Benkeder, V. Bellia, G. Bonsignore // Paediatr. Respir. Rev. – 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 41–46.

### References

1. Belevsky A. S. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noj astmy (GINA, peresmotr 2011 g.). *Global strategy for the prevention and treatment of asthma*. [GINA, revision 2011]. Moscow, Russian Respiratory Society, 2012, 108 p.
2. Bogatyrev A. F., Novik G. A. Morfologicheskie osobennosti stroenija slizistoj obolochki dyhatel'nyh putej u detej, bol'nyh bronkhial'noj astmoj [Morphological features of structure of mucous membrane of airways in children ill with bronchial asthma]. *Allergologija* [Allergology], 2001, no. 3, pp. 7–11.
3. *Bronkhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika : natsional'naya programma* [Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy : national program.]. Moscow, Atmosphere, 2008, p. 108.
4. Voronina L. P., Yatsenko M. K., Trubnikov G. A., Afanas'ev Yu. A., Uklistaya T. A., Polunina O. S. Rol' ehndotelina-1 v razvitii khronicheskoy obstruktivnoj patologii legkikh [The role of endothelin-1 in the development of chronic obstructive pulmonary diseases]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic research], 2004, no. 6, p. 45.
5. Deev I. A., Petrova I. V., Karmalita E. G., Petrovskiy F. I., Ogorodova L. M. Giperreaktivnost' dykhatel'nykh putej pri bronkhial'noj astme: osnovy patogeneza [Hyperreactivity of airways at bronchial asthma: basic pathogenesis]. *Bulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2002, no. 4, pp. 14–16.
6. Emel'janov A. B., Sergeeva G. R. Bezopasnost' kombinirovannoj terapii sal'meterolom i flutikazona propionatom u bol'nyh bronkhial'noj astmoj [Safety of the combined therapy salmeterol and flutikazon propiona for patients with bronchial asthma]. *Pul'monologija* [Pulmonology], 2009, no. 5, pp. 107–112.
7. Zajceva O. V. Bronkhial'naja astma i respiratornye infekcii u detej [Bronchial asthma and respiratory infections at children]. *Pulmonology* [Pulmonology], 2007, no. 4, pp. 106–111.
8. Knjazheskaja N. P. Gljukokortikosteroidy v terapii bronkhial'noj astmy [Glucocorticosteroids in therapy of bronchial asthma]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian medical journal], 2002, no. 5, pp. 245–250.
9. Knjazheskaja N. P. Ingaljacionnye gljukokortikosteroidy osnova protivovospalitel'noj terapii bronkhial'noj astmy [Inhalation glucocorticosteroids basis of anti-inflammatory therapy of bronchial asthma]. *Consilium Medicum. Bolezni organov dyhanija. Prilozhenie* [Consilium Medicum. Diseases of respiratory organs. Appendix], 2006, pp. 9–13.
10. Lokshina E. E., Zaytseva O. V. Markery allergicheskogo vospaleniya u detej iz, gruppy vysokogo riska po razvitiyu bronkhial'noj astmy [Markers of an allergic inflammation in children from groups of high risk in development of bronchial asthma]. *Pediatrija* [Pediatrics], 2006, no. 4, pp. 94–97.
11. Lyapunov A. V., Balabolkin I. I., Smirnov I. E. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika vospaleniya dykhatel'nykh putej pri bronkhial'noj astme i ego biologicheskie markery [Clinical and morphological characteristics of airway inflammation in asthma and its biological markers]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2003, no. 3, pp. 1–5.
12. Markov, H. M. Rol' oksida azota v patogeneze boleznej detskogo vozrasta [Role of oxide nitrogen in diseases of children age]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian messenger perinatology and pediatrics], 2000, no. 4, pp. 43–47.
13. Namazova L. S., Voznesenskaya N. I., Torshkhoeva R. M., Efendieva K. E., Levina Yu. G. Jepidemiologija i profilaktika allergicheskikh boleznej i bronkhial'noj astmy na sovremennom jetape [Epidemiology and prevention of allergic diseases and bronchial asthma at present stage] *Voprosy sovremennoj pediatrii* [Questions of modern pediatrics], 2004, vol. 3, no. 4, pp. 66–70.

14. Ogorodova L. M. Tyazhelaya bronkhial'naya astma u detej [Severe asthma in children]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2001, vol. 3, no. 9, pp. 8–12.
15. Red'kin Ju. V. Disfunkcijaj endotelija: i vozmozhnosti farmakologicheskoy reguljacji [Dysfunction endotely: and possibilities of pharmacological regulation]. *Omskiy nauchnyy vestnik* [Omsk scientific messenger], 2003, no. 3, pp. 33–36.
16. Bara I., Ozier A., Tunon de Lara J. M., Berger P. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodeling in asthma. *Eur. Respir. J.*, 2010, vol. 36, pp. 1174–1184.
17. Bischof R. J., Bourke J. E., Hirst S. J., Meeusen E. N., Snibson K. J., Van Der Velden J. Measurement and impact of remodeling in the lung: airway neovascularization in asthma. *Proceedings of the American Thorathic society*, 2009, vol. 6, no. 8, pp. 673–677.
18. Black J. L., Roth M., Lee J. Mechanism of airway remodeling. Airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2001, vol. 164, pp. 63–66.
19. Vignola A. M., La Grutta S., Chiappara G., Benkeder A., Bellia V., Bonsignore G. Cellular network in airways inflammation and remodelling. *Paediatr. Respir. Rev*, 2002, vol. 3, no. 1, pp. 41–46.

УДК 616.514-036.11-053.3:612.015.1

© Н.В. Тимофеева, Б.И. Кантемирова, А.А. Шилова, 2014

### **ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СYP3A4 У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ**

**Тимофеева Наталья Викторовна**, ассистент кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-34-03, e-mail: agma@astranet.ru.

**Кантемирова Бэла Исмаиловна**, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

**Шилова Анна Анатольевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agmanauka@mail.ru.

Острая аллергическая крапивница занимает ведущее место в структуре всей аллергической патологии у детей. Приоритетными препаратами для купирования клинических симптомов крапивницы являются антигистаминные лекарственные средства, метаболизирующиеся в организме при участии фермента СYP3A4. От фенотипической активности СYP3A4 зависят фармакокинетические параметры антигистаминных препаратов, их эффективность и безопасность. Обследовано 30 детей с острой аллергической крапивницей, 40 условно здоровых детей. Определение фенотипической активности СYP3A4 проводилось по изучению соотношения 6-β-гидроксикортизола к кортизолу мочи. Исследование фенотипической активности СYP3A4 у детей с острой аллергической крапивницей позволило выявить статистически достоверное угнетение активности фермента по сравнению с условно здоровыми детьми в группе детей от 0 до 3 лет и в группе детей от 4 до 9 лет, что можно объяснить возрастной физиологической незрелостью ферментных систем печени и дополнительным «расходованием» СYP3A4 на метаболизм ксенобиотиков, накапливающихся при острой аллергической реакции. Применение антигистаминных препаратов первого поколения в этих возрастных группах должно осуществляться с минимальных терапевтических доз.

**Ключевые слова:** острая аллергическая крапивница, дети, изофермент цитохрома P450, метаболизм лекарственных препаратов.

### **THE STUDYING OF PHENOTYPIC ACTIVITY OF CYP3A4 IN CHILDREN WITH ACUTE ALLERGIC URTICARIA**

**Timofeeva Natalia V.**, Assistant, Astrakhan State Medical Academy, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-34-03, e-mail: agma@astranet.ru.

**Kantemirova Bela I.**, Dr. Sci. (Med.), Director of Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

**Shilova Anna A.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agmanauka@mail.ru.

The acute allergic urticaria takes the leading place in the structure of all allergic pathology in children. The priority means for control of clinical symptoms are antihistamin urticaria herbal means metabolizing in the organism with participation of enzyme CYP3A4. Phenotypic activity of CYP3A4 depends on pharmacocynetic parameters of antihistamin means, their effectiveness and security. 30 children with acute allergic urticaria were observed, 40 – conditioned healthy children. The definition of phenotypic activity CYP3A4 was made according to study of correlation 6- $\beta$ -hydroxycortizol to urine cortizol. The investigation of phenotypic activity CYP3A4 in children with acute allergic urticaria gave the possibility to find out statistic real suppress of enzyme activity in comparison with conditioned healthy children in the group of children from 0 to 3 years and in the group of children from 4 to 9 years, it way explain the age physiological non-maturity of enzyme system of liver and additional waste CYP3A4 on metabolism of xenobiotics appeared in acute allergic reaction. The usage of antihistamin means of the first generation in these age groups must be done with minimal therapeutic dose.

**Key words:** acute allergic urticaria, children, isoenzyme of cytochrome P450, herbal means metabolism.

**Введение.** В структуре аллергической патологии у детей острая крапивница (ОК) занимает третье место после атопического дерматита и бронхиальной астмы. Распространенность крапивницы среди детей составляет от 2,0 до 6,7 % [1, 2, 5, 6, 7, 10]. Патогенетически обоснованное лечение ОК включает в себя антигистаминные препараты, глюкокортикостероиды, дезинтоксикационные средства и препараты симптоматического действия [2, 11, 12, 13]. В настоящее время в группе антигистаминных препаратов (АП) парентеральные лекарственные формы, применяющиеся для купирования симптомов острой аллергической реакции, представлены лекарственными средствами (ЛС) первого поколения, обладающими неселективным механизмом действия, разнообразием фармакокинетических параметров у различных индивидуумов и метаболизирующимися в клетках печени при участии фермента CYP3A4 цитохрома P450 [3, 4]. Формирование побочных эффектов АП первого поколения, назначаемых при ОК у детей, объясняется не только фармакодинамическими особенностями самих ЛС, но и несовершенством их биотрансформации в гепатоцитах печени физиологически незрелыми ферментными системами [4]. В такой ситуации возможно накопление АП первого поколения в органах и тканях ребенка, а также различные проявления неселективного механизма действия, клинически значимое взаимодействие с другими группами ЛП, что будет способствовать снижению клинической эффективности и безопасности применения АП у детей с ОК [14].

Антигистаминные препараты первого поколения метаболизируются в гепатоцитах при участии изофермента CYP3A4 цитохрома P450. CYP3A4 метаболизирует более 60 % всех ЛС, катализирует реакцию 6- $\beta$ -гидроксилирования эндогенных стероидов, в том числе тестостерона, прогестерона, кортизола, что позволяет оценить фенотипическую активность CYP3A4 по соотношению уровня 6- $\beta$ -гидроксикортизола к кортизолу мочи [4, 8, 9]. На сегодняшний день имеются противоречивые данные, касающиеся влияния генетического полиморфизма CYP3A4 на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Большинство исследований показывают отсутствие влияния генетического полиморфизма CYP3A4 на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов и отдают приоритет изменениям фенотипической емкости фермента.

**Цель:** изучить фенотипическую активность изофермента CYP3A4 цитохрома P450 по соотношению 6- $\beta$ -гидроксикортизола к кортизолу мочи у детей с острой аллергической крапивницей.

**Материалы и методы исследования.** Определение фенотипической активности CYP3A4 проводили по изучению соотношения 6- $\beta$ -гидроксикортизола к кортизолу мочи. Кортизол и его метаболит 6- $\beta$ -гидроксикортизол определяли в моче 30 детей, страдающих острой крапивницей, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в лаборатории «ХромсистемсЛаб» г. Москва. В контрольную группу вошли 40 условно здоровых детей, сопоставимых с группой исследования по полу и возрасту. Возраст детей – от 0 до 17 лет. Детей женского пола было 16 человек, мужского – 14. После утреннего туалета в течение 8 часов собирали мочу для проведения анализа. Стабилизаторы не добавляли. Пробирки типа Eppendorf с мочой замораживали и хранили при -18 °С. Анализ проб производили с помощью жидкостного тандемного хромато-масс-спектрометра Agilent Technologies 6410 Triple Quad LC/MS с автосэмплером, состоящего из двойного градиентного насоса серии Agilent 1200, вакуумного дегазатора, аналитической колонки Zorbax Eclipse XDB8-C18 (4,0×150 мм; размер частиц 5 мкм), оснащенной контроллером температуры (США). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения Agilent Data Analysis для анализа и идентификации хроматографических пиков (США). Вычисляли концентрацию определенного метаболита в моче (мг/сут.).

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Использовали стандартные методы вариационной статистики с расчетом средних величин (M), стандартной ошибки (m), стандартного отклонения от среднего. Производили корреляционный анализ и вычисление критерия Стьюдента (t) с оценкой достоверности различий для коррелированных выборок. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** У детей с острой аллергической крапивницей в возрасте от 0 до 3 лет показатель 6-β-гидрокортизола мочи (мкг/мл) составил  $152,59 \pm 14,28$ , что визуально было ниже, чем в группе условно здоровых детей VS  $160,58 \pm 18,53$ . В возрастной группе от 4 до 9 лет концентрация 6-β-гидрокортизола у детей с крапивницей также была ниже, чем у здоровых детей:  $159,16 \pm 13,27$  VS  $164,53 \pm 30,88$ . Примерно такие же тенденции обнаруживались и в группе детей от 9 до 17 лет:  $163,29 \pm 21,72$  VS  $171,28 \pm 28,69$ .

Что касается уровня кортизола мочи, то он, наоборот, был несколько выше у детей с острой аллергической крапивницей по сравнению с условно здоровыми детьми, хотя и оставался в референсных пределах:  $32,12 \pm 1,74$  VS  $30,18 \pm 2,73$ ;  $23,67 \pm 2,86$  VS  $18,06 \pm 3,90$ ;  $28,23 \pm 1,48$  VS  $25,11 \pm 3,92$ .

Фенотипическая активность изофермента CYP3A4, определяемая по соотношению 6-β-гидрокортизол/кортизол мочи, оказалась статистически достоверно ниже у детей с острой аллергической крапивницей в возрасте от 4 до 9 лет по сравнению с условно здоровыми детьми той же возрастной группы:  $6,72 \pm 0,89$  VS  $9,21 \pm 0,67$  ( $p < 0,01$ ). В остальных возрастных группах (от 0 до 3 лет и в группе от 9 до 17 лет) активность CYP3A4 также была ниже у детей с острой крапивницей по сравнению с условно здоровыми детьми:  $4,35 \pm 0,42$  VS  $5,58 \pm 0,47$  ( $p < 0,05$ ) и  $5,78 \pm 0,96$  VS  $5,83 \pm 1,22$ .

Поскольку уровень 6-β-гидрокортизола отражает, в том числе и работу CYP3A4, можно предположить, что некоторое снижение уровня 6-β-гидрокортизола и, соответственно, снижение показателя соотношения 6-β-гидрокортизол/кортизол мочи у детей с острой аллергической крапивницей обусловлено задействованием CYP3A4 в метаболизме эндогенных ксенобиотиков, образующихся в результате острой аллергической реакции, и экзогенных аллергенов как причинных факторов развития ОК.

Таблица

**Содержание кортизола, 6-β-гидрокортизола и активность CYP3A4 по соотношению 6-β-гидрокортизол/кортизол мочи у условно здоровых детей и детей с острой аллергической крапивницей**

Показатели	Возрастные периоды		
	0–3 лет	4–9 лет	9–17 лет
6-β-гидрокортизол мочи (мкг/мл) у условно здоровых детей (n = 40)	$160,58 \pm 18,53$	$164,53 \pm 30,88$	$171,28 \pm 28,69$
6-β-гидрокортизол мочи (мкг/мл) у детей с острой аллергической крапивницей (n = 30)	$152,59 \pm 14,28$	$159,16 \pm 13,27$	$163,29 \pm 21,72$
Кортизол мочи (мкг/мл) у условно здоровых детей (n = 40)	$30,18 \pm 2,73$	$18,06 \pm 3,90$	$25,11 \pm 3,92$
Кортизол мочи (мкг/мл) у детей с острой аллергической крапивницей (n = 30)	$32,12 \pm 1,74$	$23,67 \pm 2,86$	$28,23 \pm 1,48$
6-β-гидрокортизол/кортизол мочи у условно здоровых детей (n = 40)	$5,58 \pm 0,47^*$ $p_2 < 0,05$	$9,21 \pm 0,67^{**}$ $p_1 < 0,01$	$5,83 \pm 1,22$
6-β-гидрокортизол/кортизол мочи у детей с острой аллергической крапивницей (n = 30)	$4,35 \pm 0,42^*$	$6,72 \pm 0,89^{**}$	$5,78 \pm 0,96$

*Примечание:*  $p_1$  – достоверность различий между показателями соотношения 6-β-гидрокортизол/кортизол мочи условно здоровых детей от 4 до 9 лет и детей, страдающих острой аллергической крапивницей от 4 до 9 лет;  $p_2$  – достоверность различий между показателями соотношения 6-β-гидрокортизол/кортизол мочи условно здоровых детей от 0 до 3 лет и детей, страдающих острой аллергической крапивницей от 0 до 3 лет.  $^{**} - p < 0,01$ ;  $^* - p < 0,05$

**Заключение.** Проведенное исследование показало уменьшение фенотипической активности CYP3A4, определяемое по соотношению 6-β-гидрокортизол/кортизол мочи у детей с ОК по сравнению с группой условно здоровых детей. Назначение АП первого поколения, в том числе и в парентеральных формах, у детей с ОК может быть сопряжено с развитием нежелательных побочных реакций, связанных с кумуляцией АП и их метаболитов в органах и тканях ребенка. В связи с этим, проведение фармакотерапии АП у детей с ОК должно осуществляться в рациональном дозовом режиме, начиная с минимальных терапевтических доз, с учетом возможных взаимодействий с другими ЛП.

Для повышения безопасности фармакотерапии считаем перспективными дальнейшие исследования по возможности включения в схему терапии ОК у детей, при отсутствии противопоказаний и индукторов CYP3A4, таких, как, например, расторопша пятнистая.

### Список литературы

1. Вельтищев, Ю. Е. Атопическая аллергия у детей / Ю. Е. Вельтищев, О. Б. Святкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – № 1. – С. 4–10.
2. Горячкина, Л. А. Аллергические реакции в практике врача / Л. А. Горячкина, Е. Ю. Борзова // Лечащий врач. – 2003. – № 11. – С. 4–7.
3. Кантемирова, Б. И. Изучение фенотипической активности изофермента CYP3A4 у детей / Б.И. Кантемирова, А. Х. Чернышева, Д. А. Сычев, А. К. Стародубцев // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 1–2. – С. 23–25.
4. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств : клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес – М. : Реафарм, 2004. – 144 с.
5. Образцов, А. С. Крапивница у детей : вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Образцов. – М., 2006. – 24 с.
6. Принципы диагностики и лечения крапивницы : учебно-методическое пос. / О. А. Башкина, А. В. Кокуев, К. В. Шапошникова, Е. И. Сомова, Е. В. Красилова. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2011. – 71 с.
7. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек» : рекомендации для практических врачей / под общ. ред. И. С. Гущина, Н. И. Ильиной. – М. : Фармарус Принт Медиа, 2007. – 128 с.
8. Смирнов, В. В. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP 3A4 / В. В. Смирнов, А. Ю. Савченко, Г. В. Раменская // Биомедицина. – 2010. – Т. 1, № 4. – С. 56–60.
9. Щепотина, Е. Г. Влияние полиморфизма генов цитохромов P-450 3A и прегнанового X рецептора и возраста на активность CYP3A / Е. Г. Щепотина, В. А. Вавилин // Материалы IV съезда Российского общества биохимиков и молекулярных биологов (г. Новосибирск, 11–15 мая 2008 г.). – Новосибирск, 2008. – С. 221
10. Boiko, S. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis, urticaria, and angioedema during pregnancy / S. Boiko, R. Zeiger // Immunol. Allergy Clin. North. – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 839–855.
11. Borzova, E. Urticaria : current and future treatments / E. Borzova, C. E. Grattan // Expert Review of Dermatology. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 317–334.
12. Briganti, S. Oxidative stress in physical urticarias / S. Briganti, A. Cristaudo, V. D'Argento, N. Cassano, L. Turbino, M. Guarrera, G. Vena, M. Picardo // Clin. Exp. Dermatol. – 2001. – Vol. 26, № 3. – P. 284–288.
13. Brockow, K. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis : correlation with clinical patterns of disease / K. Brockow, L. M. Scott, A. S. Worobec, A. Kirshenbaum, C. Akin, M. M. Huber, D. D. Metcalfe // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 138, № 6. – P. 785–790.
14. Czarnetzki, B. M. New aspects in diagnosis and therapy of urticaria / B. M. Czarnetzki // Allergology. – 1994. – Vol. 17, № 1. – P. 2–5.

### References

1. Vel'tishchev Yu. E., Svyatkina O. B. Atopicheskaya allergiya u detey [Atopic allergy in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Gazette and Pediatrics Perinatology], 1995, no. 1, pp. 4–10.
2. Goryachkina L. A., Borzova E. Yu. Allergicheskie reaktsii v praktike vracha [Allergic reactions in doctor's practice], *Lechashchiy vrach* [General practitioner], 2003, no. 11, pp. 4–7.
3. Kantemirova B. I., Chernysheva A. Kh., Sychev D. A., Starodubtsev A. K. Izuchenie fenotipicheskoy aktivnosti izofermenta CYP3A4 u detey [Study of phenotypic activity SYP3A4 children]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy], 2012, vol. 57, no. 1–2, pp. 23–25.
4. Kukes V. G. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty* [Metabolism of herbal means: clinico-pharmacological aspects]. Moscow, Reafarm, 2004, 144 p.
5. Obratstov A. S. *Krapivnitsa u detey: voprosy patogeneza, kliniki, diagnostiki i lecheniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata medicinskih nauk* [Urticaria in children: questions of pathogenesis, clinic, diagnostics and treatment. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 24 p.
6. Bashkina O.A., Kokuev A.V, Shaposhnikova K.V., Somova E.I., Krasilova E.V. Printsipy diagnostiki i lecheniya krapivnitsy [Principles of diagnostics and treatment of urticaria]. Astrakhan, ASMA, 2011, 71p.
7. Rossiyskiy natsional'nyy soglasitel'nyy dokument «Krapivnitsa i angiootek»: rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachey. [Russian national agreemental document “Urticaria and angioedema”: recommendations for practical doctors] Ed. I. S. Gushchin, N. I. Pina. Moscow, Farmarus Print Media, 2007, 128 p.
8. Smirnov V. V., Savchenko A. Yu., Ramenskaya G. V. Razrabotka metodiki kolichestvennogo opredeleniya endogennogo kortizola i 6-β-gidroksikortizola v moche s tsel'yu opredeleniya aktivnosti izofermenta CYP 3A4 [Work-out and validation of methodics of quantitative definition of endogene cortizol and 6-β-hydro-xycortizol in the urine with the aim of definition of activity izoenzyme CYP 3A4]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2010, vol. 1, no. 4, pp. 56–60.

9. Shchepotina E. G., Vavilin V. A. Vliyanie polimorfizma genov tsitokhromov P-450 3A i pregnanovogo Kh retseptora i vozrasta na aktivnost' CYP3A [The influence of polymorphism of genes cytochromes P-450 3A and pregnanew X receptor and age on the activity of CYP 3A], Materialy IV s"ezda Rossiyskogo obshchestva biokhimikov i molekulyarnykh biologov [Materials of IV th congress of Russian society of biochemists and molecular biologists]. Novosibirsk, 2008, p. 221.

10. Boiko S., Zeiger R. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis, urticaria, and angioedema during pregnancy. *Immunol. Allergy Clin. North*, 2000, vol. 20, no. 4, pp. 839–855.

11. Borzova, E., Grattan S. E. Urticaria: current and future treatments. *Expert Review of Dermatology*, 2007, vol. 2, no. 3, pp. 317–334.

12. Briganti S., Cristaudo A., D'Argento V., Cassano N., Turbino L., Guarrera M., Vena G., Picardo M. Oxidative stress in physical urticarias. *Clin. Exp. Dermatol*, 2001, vol. 26, no. 3, pp. 284–288.

13. Brockow K., Scott L.M., Worobec A. S., Kirshenbaum A., Akin C., Huber M. M., Metcalfe D. D. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch. Dermatol.*, 2002, vol. 138, no. 6, pp. 785–790.

14. Czarnetzki B. M. New aspects in diagnosis and therapy of urticaria. *Allergology*, 1994, vol. 17, no. 1, pp. 2–5.

УДК 616-002.73:612.017

© М.Ю. Юшин, В.В. Анохина, 2014

## **ИЗУЧЕНИЕ АНТИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА АНТИГЕНЫ MYCOBACTERIUM LEPRAE У ЖИТЕЛЕЙ ЭНДЕМИЧЕСКОГО И НЕЭНДЕМИЧЕСКОГО ПО ЛЕПРЕ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Юшин Михаил Юрьевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лабораторно-экспериментального отдела, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, д. 3, тел.: (8512) 33-96-33, e-mail: niil@astmail.astranet.ru.

**Анохина Вера Викторовна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник клинического отдела, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, д. 3, тел.: (8512) 33-96-33, e-mail: niil@astmail.astranet.ru.

Проведено сравнительное изучение сывороток крови здорового населения – доноров крови эндемического (Астраханская область) и неэндемического (Самарская область) по лепре регионов Российской Федерации на наличие антител к антигенам *M. leprae* с использованием в иммуноферментном анализе разработанного авторами антигенного препарата из *M. lufu*. Показано, что антитела класса G к антигенам *M. leprae* определяются у жителей как эндемического, так и неэндемического по лепре регионов. Было определено, что у доноров крови Астраханской области по сравнению с донорами Самарской области процент серопозитивных лиц, а также средние значения уровня антител выше.

**Ключевые слова:** доноры крови, иммуноферментный анализ, антитела к антигенам *M. leprae*, эндемический и неэндемический по лепре регионы Российской Федерации.

## **THE STUDY OF ANTIBODY RESPONSE TO MYCOBACTERIUM LEPRAE ANTIGENS IN POPULATION OF LEPROSY ENDEMIC AND NON-ENDEMIC REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION**

**Yushin Mikhail Yu.**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Leprosy Research Institute, 3 Ostrovsky passage, Astrakhan, 414057, Russia, tel: (8512) 33-96-33, e-mail: niil@astmail.astranet.ru.

**Anokhina Vera V.**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Leprosy Research Institute, 3 Ostrovsky passage, Astrakhan, 414057, Russia, tel: (8512) 33-96-33, e-mail: niil@astmail.astranet.ru.

The article presents the comparative study of blood serum of healthy population – blood-donors of leprosy endemic (Astrakhan) and non-endemic (Samara) regions of the Russian Federation – for the presence of antibodies to antigens of *M. leprae*. Antigenic preparation from *M. lufu* proposed by the authors was used in the enzyme immunoassay. Antibodies of G class to antigens of *M. leprae* were defined both in population of leprosy endemic and non-endemic regions. The antibody levels were higher in blood-donors of the Astrakhan region in comparison with blood-donors of the Samara region, and medium meaning of antibodies level was also higher.

**Key words:** blood-donors, antibodies to *M. leprae*, endemic and non-endemic regions of the Russian Federation.

**Введение.** Заболеваемость лепрой привязана к определенным территориям, одной из них в Российской Федерации, где лепра наблюдается длительное время, является Нижнее Поволжье, в основном дельтовые районы Астраханской области. В настоящее время Нижнее Поволжье – это затухающий очаг лепры, в котором отмечаются редко встречающиеся случаи заболевания. Однако до сих пор вопрос о причинах существования эндемических по лепре регионов остается открытым. Его решение напрямую связано с выработкой верных представлений об источнике инфекции и путях ее передачи. В последние годы подвергается сомнению доминирующая теория о том, что единственным источником инфекции является больной человек. С конца XIX века фиксируются факты, говорящие о том, что альтернативным источником инфицирования возбудителем лепры является почва. В ряде работ зарубежных авторов выявлена связь распространенности лепрозной инфекции у человека и животных с наличием нефтегазовых месторождений и другого ископаемого топлива в эндемических регионах Азии, Африки, Южной Америки [14, 15]. Подобная связь была обнаружена и в США, России, Румынии, где лепра была распространена в прошлом. В регионах, где отсутствуют углеводородные залежи (Чили, Шри-Ланка), лепра практически не встречается [1].

Однако не только человек может быть источником лепрозной инфекции, но и объекты окружающей среды, в частности, почва и вода [6]. Это означает, что инфицированию могут подвергаться не только лица, имеющие контакт с больными лепрой, но и никогда не встречавшиеся с ними [8, 16, 17, 18, 19]. Если исходить из представлений о том, что инфекция передается только от человека к человеку, то представляется сложным объяснить тот факт, что у 70 % больных лепрой как в России, так и за рубежом источник инфекции установить не удается.

В связи с этим большой интерес представляет сравнительное изучение населения эндемического (в условиях спорадической заболеваемости) и неэндемического по лепре регионов на наличие антител к возбудителю лепры. Эта информация позволит охарактеризовать потенциальную подверженность населения данных регионов возможности контакта с возбудителем лепры, что особенно важно для прогнозирования заболеваемости лепрой в будущем.

Возбудитель лепры не культивируется *in vitro*. Это обстоятельство в значительной степени затрудняет изучение биологических свойств *M. leprae*, а также осложняет решение многих важных проблем практической лепрологии, в частности, таких, как создание диагностических и вакцинных препаратов.

Многолетний собственный опыт исследования в направлении поиска тест-антигена для серодиагностики лепры позволил сделать вывод о том, что одним из реальных источников получения антигенов может быть использование культивируемых *M. leprae*, биологические и антигенные свойства которых сходны с *M. leprae* [2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 20].

В предыдущих работах, посвященных серологическим исследованиям при лепре, было показано, что результаты определения антител класса G в сыворотках крови больных лепрой и доноров крови в ИФА с использованием в качестве тест-антигена *M. leprae*, подвергнутых термической обработке, и видоспецифического полусинтетического антигена *M. leprae* – Dis-BSA коррелируют между собой. Это дает основание для использования препарата из *M. leprae* в качестве индикаторного тест-антигена в иммуноферментном анализе (ИФА) для определения в сыворотке крови антител к *M. leprae* [10, 11].

**Цель:** изучить содержание антител класса G к *M. leprae* в сыворотках крови у жителей эндемического и неэндемического по лепре регионов Российской Федерации на примере Астраханской и Самарской областей в ИФА с использованием антигенного препарата из *M. leprae*.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования служили сыворотки крови от 411 человек – 200 доноров крови Астраханской области (эндемического по лепре региона) и 211 доноров крови Самарской области (неэндемического по лепре региона). В качестве антигенного препарата использовали водную суспензию культивируемых на среде Левенштейна-Йенсена *M. leprae*, подвергнутых термической обработке.

Постановку ИФА осуществляли на полистироловых планшетах для иммунологических реакций однократного применения (Медполимер, Россия). Лунки полистиролового планшета сенсibilizировали антигеном из термообработанных *M. leprae* в течение 18 часов при температуре 4° С в карбонат-бикарбонатном буфере pH 9,25 ± 0,25 (1,18 г Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3,47 г NaHCO<sub>3</sub>, 0,2 г NaN<sub>3</sub> в 1 л дистиллированной воды) из расчета 0,1 мкг/мл в объеме 0,1 мл на 1 лунку. Затем планшет отмывали 3 раза по 0,3 мл 0,02 М фосфатно-солевым буфером (pH 7,4) с добавлением 0,05 % твина-20 с помощью автоматического промывателя планшетов. Исследуемые сыворотки разводили 1 : 50;

1 : 200; 1 : 400; 1 : 800; 0,02 М фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) с 0,05 % твина-20 и вносили в лунки планшета в дубле. Отрицательным контролем (контроль конъюгата) служили 4 лунки, в которые вносили 0,02 М фосфатно-солевой буфер (рН 7,4) с 0,05 % твина-20. Планшет инкубировали при 37 °С в течение 1 часа, затем повторяли процесс отмывки 0,02 М фосфатно-солевым буфером с 0,05 % твина-20. В каждую лунку добавляли по 0,1 мл конъюгата кроличьих антител к IgG человека, меченных пероксидазой хрена (Merck, Германия) в разведении 1 : 2 000 и инкубировали в течение 1 часа при 37 °С. После пятикратной отмывки 0,02 М фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) с 0,05 % твина-20 и двукратной – дистиллированной водой вносили субстратную смесь – 0,04 % ортофенилендиамина (ОАО «Шосткинский завод химических реактивов») и 0,03 % перекиси водорода. Планшет выдерживали при комнатной температуре в темноте в течение 20 минут, после чего ферментативную реакцию останавливали внесением в каждую лунку 0,05 мл 2М H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Учет результатов осуществляли на фотометре иммуноферментном планшетном при длине волны 492 нм. За положительный результат считали образцы, показатель оптической плотности (ОП<sub>492</sub>) которых в 2,1 раза и более превышал показатель отрицательного контроля (контроль конъюгата) и составлял более 0,2.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 с определением критерия Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты обследования доноров эндемического и неэндемического по лепре регионов Российской Федерации представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

**Результаты определения числа серопозитивных лиц среди доноров крови Астраханской и Самарской областей в ИФА с использованием антигена из M. lufu**

Разведение сывороток	n АО	Количество положительных результатов у доноров крови Астраханской области (АО)	n СО	Количество положительных результатов у доноров крови Самарской области (СО)
1 : 50	200	168 (84 %)	211	172 (81,5 %)
1 : 200	128	65 (50,8 %)	105	39 (37,1 %)
1 : 400	128	31 (24,2 %)	121	20 (16,5 %)
1 : 800	102	15 (14,7 %)	109	5 (4,6 %)

Как видно из таблицы 1, у жителей эндемического и неэндемического по лепре регионов Российской Федерации антитела класса G к антигенам M. leprae в ИФА с использованием антигена из M. lufu выявляются при всех разведениях сывороток крови. Однако среди доноров Астраханской области процент серопозитивных лиц выше, чем среди доноров Самарской области. При этом в разведении сывороток 1 : 800 процент серопозитивных доноров крови в Астраханской области более чем в 3 раза превышает аналогичный показатель в Самарской области и является статистически достоверным ( $p \leq 0,05$ ).

Из таблицы 2 видно, что средние показатели ОП у доноров крови Астраханской области при всех разведениях сывороток превышают аналогичные показатели у доноров крови Самарской области. Статистически достоверные различия показателей ОП наблюдаются при разведении сывороток 1 : 50 ( $p \leq 0,01$ ) и 1 : 800 ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 2

**Средние показатели оптической плотности при определении антител к антигенам M. leprae в сыворотках крови доноров Астраханской и Самарской областей в ИФА с использованием антигена из M. lufu**

Разведение сывороток	n АО	Средние показатели ОП у доноров крови Астраханской области (АО)	n СО	Средние показатели ОП у доноров крови Самарской области (СО)
1 : 50	200	0,37 ± 0,01	211	0,32 ± 0,01
Мин. ОП		0,09		0,09
Макс. ОП		1,02		1,04
1 : 200	128	0,22 ± 0,009	105	0,20 ± 0,008
Мин. ОП		0,08		0,08
Макс. ОП		0,55		0,55
1 : 400	128	0,17 ± 0,007	121	0,16 ± 0,006
Мин. ОП		0,07		0,07
Макс. ОП		0,46		0,44
1 : 800	102	0,15 ± 0,006	109	0,13 ± 0,004
Мин. ОП		0,07		0,07
Макс. ОП		0,39		0,23

**Заключение.** Антитела к антигенам *M. leprae* присутствуют в сыворотках крови у жителей как Астраханской, так и Самарской областей. Однако среди жителей Астраханской области – эндемического по лепре региона Российской Федерации – процент серопозитивных лиц выше. Кроме того, у жителей Астраханской области в ИФА с антигеном из термически обработанных *M. lufu* определяется более высокий уровень специфических антител класса G по сравнению с жителями Самарской области.

Дальнейшее исследование уровня и авидности антител к антигенам *M. leprae* у жителей различных регионов в ИФА с использованием в качестве тест-антигена *M. lufu* возможно позволит охарактеризовать население по степени вероятного контакта с возбудителем лепры, установить потенциальный риск появления новых больных, повысить настороженность в отношении лепры в регионах, считающихся «нелепрозными», что улучшит контроль над эпидемиологической ситуацией по лепре в Российской Федерации.

### Список литературы

1. Ещанов, Т. Б. Организационные и научные основы ликвидации лепры в Каракалпакской эндемической зоне / Т. Б. Ещанов, Ч. А. Абдиров, А. А. Ющенко, Н. Г. Урляпова – Нукус : Изд. Каракалпакстан, 2003. – 168 с.
2. Дячина, М. Н. Пат. 2171689 Рос. Федерация, МПК А 61 К 39/04 Способ диагностики лепры / М. Н. Дячина, М. Ю. Юшин, А. А. Ющенко, В. А. Бочановский; заявитель и патентообладатель НИИ по изучению лепры Министерства здравоохранения РФ. – № 2000123326/14; заявл. 07.09.2000; опубл. 10.08.2001. Бюл. № 22.
3. Саламатина, О. С. Сравнительная характеристика антигенного состава микобактерий лепры и некоторых культивируемых микобактерий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. С. Саламатина. – М., 2000. – 22 с.
4. Саламатина, О. С. Выявление видоспецифических антигенных детерминант микобактерий лепры с помощью моноклональных антител / О. С. Саламатина, М. Н. Дячина, О. А. Калинина, Л. Н. Черноусова, О. В. Калянина, М. Ю. Юшин // Актуальные вопросы дерматологии и венерологии : труды Астраханской государственной медицинской академии. – Астрахань : АГМА; ГП ИПК «Волга», 1998. – Т. 10 (34). – С. 115–117.
5. Юшин, М. Ю. Биологические параллели *Mycobacterium leprae* и *Mycobacterium lufu* / М. Ю. Юшин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – № 6. – С. 37–41.
6. Юшин, М. Ю. Эпидемиология лепры : новый взгляд на старую проблему / М. Ю. Юшин // Астраханский медицинский журнал (приложение). – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 326–329.
7. Юшин, М. Ю. Изучение некоторых свойств *M. lufu* в опытах *in vivo* / М. Ю. Юшин, А. Э. Васильев, О. В. Калянина // Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика важнейших инфекционных болезней : мат-лы конференции / ред. кол.: В. И. Покровский, В. В. Малеев, В. С. Буркин, Ю. Ю. Черникова. – Тамбов; Астрахань, 1994. – С. 137–138.
8. Юшин, М. Ю. Определение иммуноглобулинов класса G к специфическому полусинтетическому антигену *Mycobacterium leprae* в сыворотках крови доноров Астраханской области (предварительное сообщение) / М. Ю. Юшин, А. Г. Давыдов, В. В. Анохина, О. В. Дегтярев, З. Я. Ибадулаев // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 272–275.
9. Юшин, М. Ю. Пат. 2124730 Рос. Федерация, МПК G 01 N 33/569 Способ диагностики лепры / М. Ю. Юшин, М. Н. Дячина, О. В. Дегтярев, О. В. Калянина; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт по изучению лепры Минздравмедпрома РФ. – № 96110599/14; заявл. 28.05.1996; опубл. 10.01.1999. Бюл. № 1.
10. Юшин, М. Ю. Пат. 2500423 Рос. Федерация, МПК А61К39/04 Способ определения антител к *Mycobacterium leprae* / М. Ю. Юшин, А. Г. Давыдов, О. В. Дегтярев, В. В. Анохина; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НИИЛ» Минздравсоцразвития России. – №2012112089/10; заявл. 28.03.2012; опубл. 10.12.2013. Бюл. № 34.
11. Юшин, М. Ю. Сравнительное изучение содержания иммуноглобулинов класса G в сыворотках крови доноров Астраханской области и больных лепрой к специфическому полусинтетическому антигену *Mycobacterium leprae* – Dis-BSA и антигену из *Mycobacterium lufu* / М. Ю. Юшин, А. Г. Давыдов, В. В. Анохина, О. В. Дегтярев, З. Я. Ибадулаев // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 93–96.
12. Юшин, М. Ю. Биохимическое и электронно-цитохимическое изучение ДОФА-оксидазной активности у *M. lufu* / М. Ю. Юшин, А. К. Маслов, В. А. Бочановский, О. В. Калянина, М. Н. Михайлова // Тезисы докладов итоговой научной конференции Астраханского государственного педагогического университета (г. Астрахань, 29 апреля 1997 г.). – Астрахань : Изд-во АГПУ, 1997. – С. 26.
13. Юшин, М. Ю. Сравнительная электронно-цитохимическая характеристика *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium «lufu»* и *Mycobacterium tuberculosis* / М. Ю. Юшин, А. К. Маслов, В. В. Анохина // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 9–10.
14. Chakrabarty, A. N. Correlation between occurrence of leprosy and fossil fuels : Role of fossil fuels bacteria in the origin and global epidemiology of leprosy / A. N. Chakrabarty, S. G. Dastidar // Indian J. Exp. Biol. – 1989. – Vol. 27, № 6. – P. 483–496.

15. Chakrabarty, A. N. Repeated isolation of Nocardia like organisms from multibacillary cases of leprosy / A. N. Chakrabarty, S. G. Dastidar, S. Das, S. K. Chaudhury // Indian J. Lepr. – 1987. – Vol. 59. – P. 247–262.
16. Cunanan, A. Jr. Risk of development of leprosy among Culsion contacts / A. Jr. Cunanan, G. P. Chan, J. T. Douglas // 15<sup>th</sup> Int. Leprosy Congress : abstracts. – Beijing, 1998. – EP12. – P. 78A.
17. de Moura, R. S. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review / R. S. de Moura, K. L. Calado, M. L. W. Oliveira, S. Buhner-Sekula // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2008. – Vol. 41 (Suppl. II). – P. 11–18.
18. Oskam, L. Serology : recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview / L. Oskam, E. Slim, S. Buhner-Sekula // Lepr. Rev. – 2003. – Vol. 74. – P. 196–205.
19. Spencer, J. S. The role of Mycobacterium leprae phenolic glycolipid 1 (PGL-1) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy / J. S. Spencer, P. J. Brennan // Lepr. Rev. – 2011. – Vol. 82, № 4. – P. 344–357.
20. Yushin, M. Yu. A study of the biology of M. lufu and prospects for using it in leprosy investigations / M. Yu. Yushin // Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. – 2000. – Vol. 68, № 2. – P. 179–182.

## References

1. Eshchanov T. B., Abdirrov Ch. A., Yushchenko A. A., Url'japova N. G. *Organizacionnye i nauchnye osnovy likvidacii lepry v Karakalpakskoj jendemicheskoj zone* [Organizational and scientific principles of leprosy elimination in Karakalpak endemic zone]. Nukus: Karakalpakstan, 2003, 168 p.
2. Dyachina M. N., Yushin M. Yu., Yushchenko A. A., Bochanovskij V. A. *Sposob diagnostiki lepry* [The method of diagnosis of leprosy]. RF patent, no. 2171689, 2001.
3. Salamatina O. S. *Sravnitel'naja harakteristika antigennogo sostava mikobakterij lepry i nekotoryh kul'tiviruemyh mikobakterij. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Comparative characteristic of antigenic composition of M. leprae and some cultivated mycobacteria. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2000. – 22 p.
4. Salamatina O. S., Dyachina M. N., Kalinina O. A., Chernousova L. N., Kalyanina O. V., Yushin M. Yu. Vyjavlenie vidospecificheskich antigennyh determinant mikobakterij lepry s pomoshh'ju monoklonal'nyh antitel [Detection of species-specific antigenic determinants of M. leprae with the help of monoclonal antibodies]. *Trudy Astrahanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Aktual'nye voprosy dermatologii i venerologii* [Proceedings of Astrakhan State Medical Academy. Actual problems of dermatology and venereology: collection of scientific works]. Astrakhan, 1998, vol. 10 (34), pp. 115–117.
5. Yushin M. Yu. Biologicheskie paralleli Mycobacterium leprae i Mycobacterium lufu [Biological parallels between Mycobacterium leprae and Mycobacterium lufu]. *Vestnik dermatologii i venerologii* [Bulletin of Dermatology and Venereology], 2007, no. 6, pp. 37–41.
6. Yushin M. Yu. Jependemiologija lepry: novyj vzgljad na staruju problemu [Epidemiology of leprosy: a new view on the old problem]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2008, Vol. 3, pp. 326–329.
7. Yushin M. Yu., Vasil'ev A. Je., Kalyanina O. V. Izuchenie nekotoryh svojstv M. lufu v opytah in vivo [The study of some characteristics of M. lufu in experiments in vivo]. *Jependemiologija, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika vazhnejshih infekcionnyh boleznej : materialy konferencii* [Epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prophylaxis of major infections: materials of conference]. Tambov; Astrakhan, 1994, pp. 137–138.
8. Yushin M. Yu., Davydov A. G., Anokhina V. V., Degtyarev O. V., Ibadulaev Z. Ja. Opređenje immunoglobulinov klassa G k specificheskomu polusinteticheskomu antigenu Mikobakteriilepry v syvorotkah krovi donorov Astrahanskoj oblasti (predvaritel'noe soobshhenie) [The analysis of immunoglobulin G to specific semisynthetic antigen Mycobacterium leprae in serum of blood-donors of the Astrakhan region (preliminary report)]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2012, vol. 7, no. 4, pp. 272–275.
9. Yushin M. Yu., Dyachina M. N., Degtyarev O. V., Kalyanina O. V. *Sposob diagnostiki lepry* [The method of diagnosis of leprosy]. RF patent, no. 2124730, 1999.
10. Yushin M. Yu., Davydov A. G., Degtyarev O. V., Anokhina V. V. *Sposob opredelenija antitel k Mikobakterii lepry* [The method for analysis of antibodies to Mycobacterium leprae]. RF patent, no. 2500423, 2013.
11. Yushin M. Yu., Davydov A. G., Anokhina V. V., Degtyarev O. V., Ibadulaev Z. Ya. *Sravnitel'noe izuchenie sodержanija immunoglobulinov klassa G v syvorotkah krovi donorov Astrahanskoj oblasti i bol'nyh leproy k specificheskomu polusinteticheskomu antigenu Mycobacterium leprae – Dis-BSA i antigenu iz Mycobacterium lufu* [The comparative investigation of immunoglobulin G content in serum of blood donors of the Astrakhan region and patients with lepra to specific semisynthetic antigen Mycobacterium leprae – Dis-BSA and antigen from Mycobacterium lufu]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 2, pp. 93–96.
12. Yushin M. Yu., Maslov A. K., Bochanovskij V. A., Kalyanina O. V., Mikhajlova M. N. Biohimicheskoe i jelektronno-citohimicheskoe izuchenie DOFA-oksidaznoj aktivnosti u M. lufu [Biochemical and electronic-cytochemical study of DOPA-oxide activity in M. lufu] *Tezisy dokladov itogovoj nauchnoj konferencii Astrahanskogo gosudarstvennogo universiteta* [Abstracts of reports of concluding scientific conference of Astrakhan State Pedagogical University]. Astrakhan, 1997, p. 26.
13. Yushin M. Yu., Maslov A. K., Anokhina V. V. Sravnitel'naja jelektronno-citohimicheskaja harakteristika Mycobacterium leprae, Mycobacterium «lufu» i Mycobacterium tuberculosis [The comparative electron-cytochemical characteristics of Mycobacterium leprae, Mycobacterium lufu and Mycobacterium tuberculosis]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij* [Journal of new medical technologies], 2008, vol. 15, no. 3, pp. 9–10.

14. Chakrabarty A. N., Dastidar S. G. Correlation between occurrence of leprosy and fossil fuels: Role of fossil fuels bacteria in the origin and global epidemiology of leprosy. *Indian J. Exp. Biol.*, 1989, vol. 27, no.6, pp. 483–496.
15. Chakrabarty A. N., Dastidar S. G., Das S., Chaudhury S. K. Repeated isolation of Nocardia like organisms from multibacillary cases of leprosy. *Indian J. Lepr.*, 1987, vol. 59, pp. 247–262.
16. Cunanan A. Jr., ChanG. P., Douglas J. T. Risk of development of leprosy among Culsion contacts / A. Jr. Cunanan. 15<sup>th</sup> Int. Leprosy Congress: abstracts. – Beijing, 1998, EP12, pp. 78A.
17. de Moura R. S., Calado K. L., Oliveira M. L. W., Buhner-Sekula S. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2008, vol. 41, (Suppl. II), pp. 11–18.
18. Oskam L., Slim E., Buhner-Sekula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr. Rev.*, 2003, vol. 74, pp. 196–205.
19. Spencer J. S., Brennan P. J. The role of Mycobacterium leprae phenolic glycolipid 1 (PGL-1) in serodiagnosis and in the pathogenesis of leprosy. *Lepr. Rev.*, 2011, vol. 82, no. 4, pp. 344–357.
20. Yushin M. Yu. A study of the biology of M. lufu and prospects for using it in leprosy investigations. *Int. J. Lepr.*, 2000, vol. 68, no. 2, pp. 179–182.

### ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Зур Наталья Васильевна**, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, Россия, 140415, г. Коломна Московской области, ул. Уманская, д. 17, пом. 3, тел. : 8-910-408-23-57, e-mail: natalyzur@gmail.com.

**Миронов Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор РАМТН, профессор, руководитель отдела микробиологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 380-20-19, e-mail: andy.60@mail.ru.

**Истратов Валерий Григорьевич**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, тел. : 8-962-968-24-68, e-mail: vishnevskogo@ixv.ru.

Для лабораторной диагностики хронической генерализованной урогенитальной хламидийной инфекции использованы методы газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС). Проведен ГХ-МС анализ биотопов организма (кровь, моча, цервикальный канал, уретра, предстательная железа) с определением молекулярных маркеров поражений органов мочеполовой системы и биохимических изменений метаболизма сыворотки крови. В крови идентифицированы молекулярные маркеры генерализации инфекционного процесса при урогенитальном хламидиозе – активаторы «кооперативной чувствительности» микробов (лактоны, хинолоны и фурановые эфиры). Разработанные ГХ-МС диагностические критерии индикации молекулярных маркеров при хронической генерализованной хламидийной инфекции имеют высокий уровень диагностической чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата. Использование методов ГХ-МС позволяет повысить эффективность диагностики хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной системы хламидийной этиологии с определением прогностических критериев развития генерализации инфекционного процесса и последующим назначением своевременной и адекватной терапии.

**Ключевые слова:** хроническая генерализованная урогенитальная хламидийная инфекция, молекулярные маркеры, газовая хроматография и масс-спектрометрия, инфекционно-воспалительные заболевания.

### INNOVATIVE TECHNOLOGIES OF LABORATORY DIAGNOSIS OF CHLAMYDIAL INFECTION

**Zur Natalia V.**, Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist, 17 Umanskaya St., office 3, Kolomna, Moscow Region, 140415, Russia, tel: 8-910-408-23-57, email: natalyzur@gmail.com.

**Mironov Andrey Yu.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Russian Academy of Medical and Technical Science, Professor, Head of Department of Microbiology, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 380-20-19, e-mail: andy.60@mail.ru.

**Istratov Valeriy G.**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, 27 Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia, tel: 8-962-968-24-68, e-mail: vishnevskogo@ixv.ru.

Methods of gas chromatography and mass spectrometry (GC-MS) were used for laboratory diagnosis of generalized chronic urogenital chlamydial infection. A GC-MS analysis of biotopes of the organism (blood, urine, cervical canal, urethra, prostate gland) was carried out with the determination of molecular markers of the urogenital tract lesions and biochemical changes in the metabolism of blood serum. Molecular markers of generalization of infection in urogenital chlamydiosis – activators of “cooperative sensitivity” of microbes (lactones, quinolones and furan ethers) were identified in the blood. Developed GC-MS diagnostic criteria for indication of molecular markers in chronic generalized chlamydial infection have a high level of diagnostic sensitivity, specificity, predictive value of positive and negative results. Using GC-MS methods can improve the efficiency of diagnosis of chronic infectious inflammatory diseases of urogenital chlamydial etiology with the determination of prognostic criteria of the development of generalization of the infectious process and the subsequent institution of timely and adequate therapy.

**Key words:** *chronic generalized chlamydial infection, molecular markers, gas chromatography and mass spectrometry, infectious inflammatory diseases.*

**Введение.** Урогенитальная хламидийная инфекция представляет собой серьезную медико-социальную проблему для современного здравоохранения вследствие своего широкого распространения, частого развития осложнений и негативного влияния на репродуктивное здоровье населения [10, 19]. Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 330 млн урогенитальных инфекций, среди которых число заражений хламидиозом достигает 100 млн человек [17]. Статистическая регистрация заболеваемости урогенитальным хламидиозом в России, осуществляемая с 1993 г., свидетельствует о ежегодном увеличении числа больных, что позволило этой инфекции сегодня выйти на второе ранговое место среди всех инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [10]. По экстраполированным данным, частота урогенитального хламидиоза в России ежегодно составляет более 1,5 млн человек, при этом в большинстве случаев этиологический диагноз не устанавливается [8].

Установлено, что мишенями для *Chlamydia trachomatis* служат клетки цилиндрического и переходного эпителия мочеполовых органов, прямой кишки, задней стенки глотки, конъюнктивы, синовиальной оболочки суставов, а также эпителиальные и эпителиоидные клетки различных органов, клетки ретикулоэндотелия, лейкоциты, моноциты, макрофаги [12]. По данным многочисленных исследований, урогенитальным хламидиозом поражено 40–80 % женщин и 20–60 % мужчин с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов [20]. В большинстве случаев урогенитальный хламидиоз протекает без выраженной клинической симптоматики, что существенно затрудняет диагностику и, следовательно, способствует как распространению болезни, так и раннему развитию осложнений [3, 17]. Установлено, что у 24 % мужчин и 70–90 % женщин заболевание протекает бессимптомно, при этом хламидийная инфекция выявляется у 25–50 % пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и у 34 % мужчин с эпидидимитом [15, 16].

Основные клинические формы хламидийной инфекции у женщин – уретриты и цервициты, а наиболее распространенные осложнения (40 %) – ВЗОМТ, протекающие бессимптомно у 40 % больных [6]. При этом отмечено, что риск бесплодия составляет от 25 до 75 % после 1–3 эпизодов ВЗОМТ [17]. Существует взаимосвязь хламидийной инфекции со злокачественными образованиями, с развитием дисплазии шейки матки [1].

Наиболее часто встречающимися формами хламидийной инфекции у мужчин является уретрит и простатит, причем в 20–30 % случаев они протекают без выраженных клинических симптомов. Из осложнений, как правило, наблюдаются эпидидимиты и орхоэпидидимиты, возникающие у 1–3 % больных с хламидийным уретритом с последующим развитием бесплодия [7]. Установлено, что почти в 25 % случаев идиопатическое бесплодие у мужчин с наличием бессимптомной инфекции *C. trachomatis* и отсутствием в анамнезе хламидийной инфекции коррелирует с наличием антиспермальных антител. Хламидии способны также потенцировать аутоиммунные процессы в организме, результатом которых может стать болезнь Рейтера и иммунологическое бесплодие [2].

Значение урогенитального хламидиоза в патологии человека определяется многоочаговостью поражения не только мочеполовых, но и других органов и систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, органов дыхания и др.) вследствие генерализации инфекционного процесса. Особенности таких заболеваний является скрытое, хроническое течение, а также несоответствие клинических проявлений морфологическим изменениям в пораженных тканях, выраженные дисфункциональные изменения в системе антиинфекционной резистентности (САИР) организма, вследствие чего происходит транслокация хламидий из мочеполового тракта в экстраурогенитальные области организма с формированием вторичных очагов инфекции [4, 13, 14, 18]. Гематогенное распространение возбудителя наиболее часто наблюдается при заболеваниях, вызванных *Chlamydia trachomatis* (урогенитальный хламидиоз, серовары D-K). Важным лабораторным диагностическим критерием генерализованной формы хронической хламидийной инфекции является обнаружение хламидий в мазках периферической крови и в лейкоконцентрате венозной крови (хламидемия) [5].

Успешная организация борьбы с урогенитальным хламидиозом возможна лишь при условии его своевременного и полного выявления. В этой связи решающее значение в постановке диагноза хронической генерализованной урогенитальной хламидийной инфекции и прогноза ее течения приобретают методы молекулярной диагностики на основе современных технологий и, в частности, газохроматографического и масс-спектрометрического (ГХ-МС) анализа биологического материала от больных хламидиозом. Разработка современных, недорогих, высокочувствительных и специфичных

методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза остается актуальной и имеет огромное значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

**Цель:** разработать способ индикации молекулярных маркеров хронической генерализованной урогенитальной хламидийной инфекции на основе хромато-масс-спектрометрического анализа биологических жидкостей организма больных урогенитальным хламидиозом.

**Материалы и методы исследования.** Методами ГХ-МС анализа исследован биологический материал (кровь, моча, соскобы слизистых оболочек цервикального канала, уретры, отделяемого предстательной железы) от 41 больного с хронической урогенитальной хламидийной инфекцией и у 40 клинически здоровых пациентов с отсутствием лабораторно-инструментальных признаков инфекционно-воспалительных заболеваний.

Детекцию возбудителей ИППП проводили с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), непрямой иммунофлюоресценции, полимеразной цепной реакции. Материалом для исследования служили мазки-соскобы со слизистых оболочек шейки матки, уретры, отделяемое предстательной железы, мазки периферической крови.

Хроматографические исследования проводились по разработанной схеме ГХ-МС анализа биологического материала больных хроническим урогенитальным хламидиозом с переводом исследуемых соединений в триметилалкильные производные (ТМС-соединения) и идентификации с помощью масс-селективного детектора. Использована ГХ-МС система Agilent 6890 MSD-5973 с масс-селективным детектором и идентификацией соединений с помощью химической станции Chem-Station.

Индикацию активаторов «кооперативной чувствительности» микробов – лактонов, хинолонов, фурановых эфиров бора и родственных соединений – проводили с помощью комплекса методов: ГХ-МС анализа с масс-селективным детектором (Agilent 6890 MSD-5973), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-селективным детектором и метода капиллярного электрофореза.

Для ГХ-МС исследований использован хроматограф HP-6890 с масс-селективным детектором MSD-5973. Линейный динамический диапазон определяемых концентраций для MSD модели 5973 позволяет для пикограммов образца получать масс-спектры, пригодные для библиотечного поиска. Идентификация соединений проводилась с помощью химической станции GS/MSD-Chem/Station, работающей в среде Microsoft Windows. Химическая станция обеспечивает полный автоматизированный контроль всех рабочих параметров системы ГХ серии HP-6890, включая электронный контроль потоков (ESP). В работе химической станции использовались стандартные форматы Analyticae Instrument Association (ALA), Open Data Base Connectivity (ODBC), формат Windows Metafile (WMF).

Масс-селективный детектор (MSD) модели 5973 позволяет идентифицировать и количественно определить все компоненты сложных биологических матриц, а также обеспечивает классические спектры электронного удара (ЕТ) в режиме полного сканирования и регистрации отдельных ионов.

Для максимального эффективного использования возможностей ГХ-МС системы HP-6890/MSD-5973 предварительно проводили моделирование процесса идентификации органических соединений с помощью программы фирмы Resteck.

В сложных для идентификации химических соединений случаях (незнакомое химическое соединение или низкий уровень содержания вплоть до следовых количеств) использовали скрининговые масс-спектрометрические исследования с применением селективных ионов (2 или 3 ионов характеристичных).

Для подготовки проб биологического материала использовали методы твердофазной экстракции с применением специальных подколонок и твердофазных картриджей фирмы Agilent.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием методов математической статистики (факторный, корреляционный, дисперсионный и кластерный анализ), с помощью IBM SPSS Statistics 19.0 на ПЭВМ Pentium IV с операционной системой Windows XP. Для количественных нормально распределенных признаков оценку статистической достоверности проводили при помощи критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

При корреляционном анализе использовали коэффициент Юла, который рассчитывали с помощью таблицы сопряженности, а также с помощью корреляционной матрицы программ биомедицинских исследований Гарвардского университета BMDP-2M. Корреляционный анализ проводили с применением графических матриц диаграмм рассеяния. Далее была получена межгрупповая корреляционная матрица, рассчитанная для  $p = 0,01$ . Величина коэффициента корреляции указывала на связь между факторами: от 0 до 0,3 – слабой силы, от 0,3 до 0,7 – средней силы, от 0,7 до 0,9 – сильной взаимосвязь, 1 – полную (функциональную) связь.

Для оценки диагностической значимости разработанных хроматографических критериев ис-

пользовали унифицированные критерии пригодности лабораторных тестов для диагностики определенной формы патологии, примененные В.В. Меньшиковым и основанные на решении теоремы Байеса (расчет вероятности распределения результатов исследования) [9].

**Результаты исследования и их обсуждение.** В проведенном исследовании принял участие 81 человек (4 группы). Первая группа – контрольная, состоявшая из 20 мужчин и 20 женщин. Вторая группа является основой данного исследования и набрана из пациентов с изучаемой патологией – 21 мужчины и 20 женщин. Исследование обсервационное и охватывает возрастной диапазон населения от 18 до 72 лет (табл. 1). (Обсервационное исследование (Observational study) – исследование, при котором исследователь наблюдает за каким-либо показателем или взаимосвязями нескольких показателей, не вмешиваясь в ситуацию).

Таблица 1

**Возрастной состав исследуемых больных и их распределение по группам**

Группа	Возраст		
	Средний в группе	Максимум	Минимум
Контрольная группа – мужчины	39	49	24
Контрольная группа – женщины	45	67	25
Исследуемая группа – мужчины	43	72	18
Исследуемая группа – женщины	45	71	24

Данные таблицы 1 позволяют считать, что исследованию подлежит равнозначная когорта, как по возрасту, так и половому признаку. В исследуемой группе анализ сочетанной патологии показал, что у женщин раньше развиваются онкологические заболевания мочеполовой системы, чем у мужчин (в данном исследовании в среднем разница составила от 10 лет и выше), также выше и частота встречаемости данных патологий (в 2 раза в рассматриваемой работе). Инфекционно-воспалительные заболевания урогенитальной системы (пиелонефрит, цистит, уретрит, цервицит, сальпингоофорит, простатит, орхоэпидидимит) диагностированы у 100 % женщин и у 52,4 % мужчин.

Расчитаны внутригрупповые средние значения. Группы достаточно большого объема ( $t_{0,05} > 1,96$ ), данные распределены в популяциях нормально. С 95 % вероятностью можем сказать, что истинные средние значения различаются статистически значимо как у больных и здоровых людей, так и в общей популяции в целом, колеблются в рассчитанных доверительных интервалах с использованием t-распределения Стьюдента. Доверительные интервалы достаточно узкие, что отражает точную оценку. Корреляционный анализ проводили с применением графических матриц диаграмм рассеяния. Далее была получена межгрупповая корреляционная матрица, рассчитанная для  $p = 0,01$  (табл. 2).

Таблица 2

**Межгрупповая корреляционная матрица**

Материал для исследования	Моча	Кровь	Уретра	Шейка матки, простата
Моча	1	0,95	0,73	0,29
Кровь	0,95	1	0,78	0,39
Уретра	0,78	0,73	1	0,51
Шейка матки, простата	0,29	0,39	0,51	1

*Примечание:  $p = 0,01$*

Использование метода ГХ-МС анализа позволяет с высокой степенью достоверности определить ранние признаки генерализации инфекционно-воспалительного процесса при хронической урогенитальной хламидийной инфекции с верификацией поражения органов и систем организма при отсутствии клинической симптоматики и положительных лабораторных тестов на ИППП. Диагностические возможности ГХ-МС при поиске молекулярных маркеров хронической урогенитальной хламидийной инфекции осуществляли по четырем направлениям:

- поиск молекулярных маркеров поражений органов мочеполовой системы (почек, уретры, предстательной железы у мужчин и шейки матки у женщин), в том числе маркеров поражения слизистых оболочек урогенитальной системы;
- анализ биохимических изменений метаболизма сыворотки крови больных с определением углеводных, липидных и аминокислотных компонентов, токсичных метаболитов;

- поиск молекулярных маркеров генерализации инфекционного процесса при урогенитальном хламидиозе – идентификация сигнальных соединений для реализации микробами «кооперативной чувствительности» – лактонов, хинолонов и фурановых эфиров;
- поиск молекулярных маркеров среднестатистического клинически здорового пациента (мужчины/женщины) с отсутствием лабораторно-инструментальных признаков инфекционно-воспалительных заболеваний.

Молекулярные маркеры хронической урогенитальной хламидийной инфекции определяли, в первую очередь, в периферической крови, поскольку рассматривали хроническую хламидийную инфекцию как септикоподобное состояние вследствие генерализации инфекционного процесса с наличием возбудителя в крови (хламидемия) и полиорганных поражений [5]. Одновременно был проведен ГХ-МС анализ и других биотопов организма (уретра, предстательная железа, шейка матки, моча) (табл. 3–6).

Таблица 3

**ГХ-МС анализ мочи и крови у женщин с ХГХИ**

Идентифицированные соединения (ммоль/л)	Название биотопа			
	Моча		Кровь	
	Больные (n = 20)	Здоровые (n = 20)	Больные (n = 20)	Здоровые (n = 20)
Уксусная кислота	0,0825 ± 0,0121355*	0,0022 ± 0,0001920*	0,0365 ± 0,0063110*	0,0017 ± 0,0003429*
Пропионовая кислота	0,1045 ± 0,0142824*	0,003 ± 0,0002629*	0,0481 ± 0,0095623*	0,0017 ± 0,0003429*
Изомасляная кислота	0,107 ± 0,0186648*	0,0034 ± 0,0004420*	0,053 ± 0,0096153*	0,0013 ± 0,0006491*
Масляная кислота	0,136 ± 0,0192306*	0,0033 ± 0,0006092*	0,0655 ± 0,0095401*	0,0015 ± 0,0005579*
Изовалериановая кислота	0,09 ± 0,0207641*	0,003 ± 0,0004555*	0,0445 ± 0,0096601*	0,0019 ± 0,0003361*
Валериановая кислота	0,0716 ± 0,0136803*	0,0028 ± 0,0003487*	0,0368 ± 0,0069873*	0,0016 ± 0,0003841*
Капроновая кислота	0,0675 ± 0,0074193*	0,0031 ± 0,0008440*	0,0316 ± 0,0047203*	0,0017 ± 0,0005900*
Лауриновая кислота	0,0745 ± 0,0106803*	0,0028 ± 0,0006837*	0,0391 ± 0,0087410*	0,0012 ± 0,0006186*
4,4-дигидрооксидифенилсульфон	0,0087 ± 0,0062164*	0,0004 ± 0,0003841*	0,0045 ± 0,0031722*	0 ± 0*
2-пропанамид	0,0228 ± 0,0093605*	0*	0,0087 ± 0,0046083*	0 ± 0*
N-аминоксиметиламид	0,0128 ± 0,0077997*	0*	0,0106 ± 0,0046758*	0 ± 0*
2-метил-5-(1-метил-этил)-фенол	0,0351 ± 0,0149610*	0*	0,0191 ± 0,0079977*	0 ± 0*
4,4,1-метилэтил-бутил-фенол	0,0066 ± 0,0115761*	0*	0,0041 ± 0,0065024*	0 ± 0*
Фенолы	0,142 ± 0,0185098*	0,0049 ± 0,0003552*	0,069 ± 0,0098287*	0,0025 ± 0,0002840*
Крезолы	0,162 ± 0,0193024*	0,0050 ± 0,0003863*	0,078 ± 0,0115240*	0,0023 ± 0,0002290*
Фенилуксусная кислота	0,176 ± 0,0155146*	0,0049 ± 0,0005363*	0,087 ± 0,0086029*	0,0024 ± 0,0003528*
Фенилпропионовая кислота	0,199 ± 0,0175704*	0,004 ± 0,0005880*	0,1025 ± 0,0142339*	0,0019 ± 0,0005013*
3-оксидеказановая кислота	0,0054 ± 0,0084725*	0 ± 0*	0,0171 ± 0,0107016*	0 ± 0*
3-оксимиристиновая кислота	0,0062 ± 0,0064055*	0 ± 0*	0,005 ± 0,0056284*	0 ± 0*
Галактозамин	0,0066 ± 0,0082000*	0 ± 0*	0,0133 ± 0,0094828*	0 ± 0*
Глюкозамин	0,0076 ± 0,0086887*	0 ± 0*	0,0154 ± 0,0110630*	0 ± 0*
Изопентадекановая кислота	0,0065 ± 0,0078716*	0 ± 0*	0,0144 ± 0,0088152*	0 ± 0*
Нитрозамин	0,0035 ± 0,0033525*	0 ± 0*	0,0033 ± 0,0042869*	0 ± 0*
Липогликаны	0,0042 ± 0,0052793*	0*	0,0166 ± 0,0135947*	0 ± 0*
Стерины	0,0032 ± 0,0037172*	0*	0,0128 ± 0,0113047*	0 ± 0*
Лактоны	-	-	0,1535 ± 0,0276367*	0,0043 ± 0,0005701*
Хинолоны	-	-	0,157 ± 0,0284111*	0,0035 ± 0,0005781*
Фурановые эфиры	-	-	0,108 ± 0,0161124*	0,0058 ± 0,0004624*

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Важное значение имеет идентификация в крови соединений, относящихся к «активаторам кооперативной чувствительности микробов» – лактоны, хинолоны, фурановые эфиры бора. Предварительно определили пороговые значения активаторов кооперативной чувствительности. С этой целью использовали чистые культуры *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в концентрации  $10^7$  КОЕ/мл и смешанную пробу, состоящую из смеси чистых культур вышеуказанных микроорганизмов с суммарной концентрацией более  $10^7$  КОЕ/мл. В результате этих экспериментов получили величины доверительных интервалов пороговых значений по основным группам активаторов кооперативной

чувствительности – лактонам, хинолонам и фурановым эфирам. Эти величины составили: для лактонов от  $0,006 \pm 0,0007$  ммоль/л до  $0,008 \pm 0,0009$  ммоль/л; для хинолонов от  $0,007 \pm 0,0006$  ммоль/л до  $0,009 \pm 0,0007$  ммоль/л; для фурановых эфиров бора от  $0,008 \pm 0,0009$  ммоль/л до  $0,01 \pm 0,0009$  ммоль/л. Максимальные значения показателей активаторов кооперативной чувствительности в крови здоровых обследованных практически не достигали пороговых значений, что свидетельствовало о возможности использования этих показателей как нормы.

Содержание активаторов кооперативной чувствительности в крови больных существенно превышало таковое в группе контроля (в 18–45 раз). Концентрация активаторов кооперативной чувствительности в крови больных значительно превышала пороговые значения – в 17–25 раз для лактонов и хинолонов, в 11–15 раз – для фурановых эфиров бора. Превышение пороговых значений более чем в 3 раза обеспечивало группе микроорганизмов при хронической сочетанной хламидийной инфекции возможность запуска генов патогенности с развитием генерализации активного инфекционно-воспалительного процесса на фоне резкого снижения системы антиинфекционной резистентности организма.

Таблица 4

**ГХ-МС анализ слизи уретры и шейки матки у женщин с ХГХИ**

Идентифицированные соединения (ммоль/л)	Название биотопа			
	Уретра		Шейка матки	
	Больные (n = 20)	Здоровые (n = 20)	Больные (n = 20)	Здоровые (n = 20)
Уксусная кислота	$0,0215 \pm 0,0041013^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0045 \pm 0,0031395^*$	$0 \pm 0^*$
Пропионовая кислота	$0,027 \pm 0,006288^*$	$0,0001 \pm 0,0002093^*$	$0,0045 \pm 0,0031395^*$	$0 \pm 0^*$
Изомасляная кислота	$0,026 \pm 0,0070343^*$	$0,0003 \pm 0,0003429^*$	$0,0054 \pm 0,0035167^*$	$0 \pm 0^*$
Масляная кислота	$0,0355 \pm 0,0109096^*$	$0,0005 \pm 0,0004158^*$	$0,0072 \pm 0,0040334^*$	$0 \pm 0^*$
Изовалериановая кислота	$0,019 \pm 0,013^*$	$0,0007 \pm 0,0004580^*$	$0,0081 \pm 0,0042022^*$	$0 \pm 0^*$
Валериановая кислота	$0,018 \pm 0,012^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0087 \pm 0,0045983^*$	$0 \pm 0^*$
Капроновая кислота	$0,0193 \pm 0,0047628^*$	$0,0003 \pm 0,0003429^*$	$0,0091 \pm 0,0042783^*$	$0 \pm 0^*$
Лауриновая кислота	$0,0229 \pm 0,0080661^*$	$0,0002 \pm 0,0002881^*$	$0,0101 \pm 0,0050403^*$	$0 \pm 0^*$
4,4-дигидрооксидифенилсульфон	$0,0160 \pm 0,0208196^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0057 \pm 0,0039859^*$	$0 \pm 0^*$
2-пропанамид	$0,0108 \pm 0,0049384^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0071 \pm 0,0040684^*$	$0 \pm 0^*$
N-аминооксиметиламид	$0,0114 \pm 0,0065727^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0107 \pm 0,0044763^*$	$0 \pm 0^*$
2-метил-5-(1-метил-этил)-фенол	$0,0167 \pm 0,0077908^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0124 \pm 0,0064962^*$	$0 \pm 0^*$
4,4,1-метилэтил-бутил-фенол	$0,0036 \pm 0,0055296^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0021 \pm 0,0028725^*$	$0 \pm 0^*$
Фенолы	$0,0356 \pm 0,0090539^*$	$0,0005 \pm 0,0004158^*$	$0,0165 \pm 0,0052325^*$	$0 \pm 0^*$
Крезолы	$0,0435 \pm 0,0087714^*$	$0,0006 \pm 0,0004400^*$	$0,0175 \pm 0,0055738^*$	$0 \pm 0^*$
Фенилуксусная кислота	$0,042 \pm 0,0088142^*$	$0,001 \pm 0,0004801^*$	$0,0194 \pm 0,0061573^*$	$0 \pm 0^*$
Фенилпропионовая кислота	$0,0505 \pm 0,0104772^*$	$0,0003 \pm 0,0003429^*$	$0,0215 \pm 0,0100577^*$	$0 \pm 0^*$
3-оксидеказановая кислота	$0,0236 \pm 0,0105343^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0204 \pm 0,0114663^*$	$0 \pm 0^*$
3-оксимиристиновая кислота	$0,0079 \pm 0,0059086^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0154 \pm 0,0113592^*$	$0 \pm 0^*$
Галактозамин	$0,0196 \pm 0,0089279^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0107 \pm 0,0085557^*$	$0 \pm 0^*$
Глюкозамин	$0,0214 \pm 0,0110601^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0112 \pm 0,0094014^*$	$0 \pm 0^*$
Изопентадекановая кислота	$0,0244 \pm 0,0103203^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0194 \pm 0,0110610^*$	$0 \pm 0^*$
Нитрозамин	$0,0074 \pm 0,0069040^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0083 \pm 0,0080118^*$	$0 \pm 0^*$
Липогликаны	$0,0136 \pm 0,0101926^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0096 \pm 0,0092678^*$	$0 \pm 0^*$
Стерины	$0,0128 \pm 0,0114672^*$	$0 \pm 0^*$	$0,0094 \pm 0,0085879^*$	$0 \pm 0^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Самый высокий уровень показателя диагностической чувствительности в крови отмечен при ГХ-МС анализе фурановых эфиров (80,0–90,0 %), затем следует определение лактонов (80,0 %), хинолонов (70,0–75,0 %). Показатели диагностической специфичности распределялись следующим образом: лактоны и хинолоны (85,0–90,0 %); фурановые эфиры (70,0–75,0 %). Наибольшая прогностическая ценность положительного результата отмечена при определении лактонов (84,2–88,9 %) и хинолонов (82,4–83,3 %), в меньшей степени – фурановых эфиров (72,7–78,3 %). Показатель прогностической ценности отрицательного результата наиболее высок при детекции фурановых эфиров (77,8–88,2 %), затем лактонов (81,0–81,8 %) и хинолонов (73,9–77,3 %).

Известно, что генетический механизм реализации «кооперативной чувствительности» позволяет патогенным бактериям рационально использовать свой патогенный потенциал, определяя системой quorum sensing момент включения генов патогенности только после достижения бактериями определенной плотности популяции, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности гарантирует успешное развитие инфекционного процесса. Таким образом, определение активаторов кооперативной чувствительности микробов в крови больных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитальной системы сочетанной хламидийной этиологии является молекулярным маркером генерализации инфекции при хроническом урогенитальном хламидиозе и септикоподобного течения хронической генерализованной хламидийной инфекции.

Таблица 5

ГХ-МС анализ мочи и крови у мужчин с ХГХИ

Идентифицированные соединения (ммоль/л)	Название биотопа			
	Моча		Кровь	
	Больные (n = 21)	Здоровые (n = 20)	Больные (n = 21)	Здоровые (n = 20)
Уксусная кислота	0,0819 ± 0,0115713*	0,0024 ± 0,0002799*	0,0380 ± 0,0060422*	0,0018 ± 0,000288*
Пропионовая кислота	0,1033 ± 0,0114556*	0,0036 ± 0,0004400*	0,0514 ± 0,0054407*	0,0019 ± 0,0005143*
Изомасляная кислота	0,0985 ± 0,0155227*	0,0046 ± 0,0004896*	0,0471 ± 0,0079030*	0,0025 ± 0,0003561*
Масляная кислота	0,1276 ± 0,0138747*	0,0049 ± 0,0004420*	0,0638 ± 0,0066708*	0,0026 ± 0,0003139*
Изовалериановая кислота	0,0933 ± 0,0191690*	0,0039 ± 0,0004267*	0,0442 ± 0,0099283*	0,0022 ± 0,0003981*
Валериановая кислота	0,0919 ± 0,0133971*	0,0036 ± 0,0004400*	0,0428 ± 0,0070729*	0,0020 ± 0,0003863*
Капроновая кислота	0,0661 ± 0,0068244*	0,0033 ± 0,0005098*	0,0319 ± 0,0037034*	0,0018 ± 0,0004095*
Лауриновая кислота	0,0723 ± 0,0-98585*	0,0030 ± 0,0007036*	0,0380 ± 0,0042260*	0,0015 ± 0,0004920*
4,4-дигидрооксидифенилсульфон	0,0043 ± 0,0012326*	0,0011 ± 0,0005098*	0,0021 ± 0,0005809*	0,0002 ± 0,0002881*
2-пропанамид	0,0085 ± 0,0078257*	0 ± 0*	0,0043 ± 0,0038985*	0 ± 0*
N-аминоксиметиламид	0,0088 ± 0,0073867*	0 ± 0*	0,0041 ± 0,0032770*	0 ± 0*
2-метил-5-(1-метил-этил)-фенол	0,0131 ± 0,0107867*	0,0008 ± 0,0005098*	0,0112 ± 0,0072774*	0,0002 ± 0,0002881*
Фенолы	0,0757 ± 0,0332818*	0,0025 ± 0,0013367*	0,0371 ± 0,0161030*	0,0010 ± 0,0006870*
Крезолы	0,1504 ± 0,0149231*	0,0053 ± 0,0003429*	0,0747 ± 0,0068460*	0,0028 ± 0,0002881*
Фенилуксусная кислота	0,1728 ± 0,0118826*	0,0044 ± 0,0003212*	0,0847 ± 0,0077007*	0,0024 ± 0,0002799*
Фенилпропионовая кислота	0,1952 ± 0,0130841*	0,0041 ± 0,0004777*	0,0980 ± 0,0077007*	0,0022 ± 0,0003256*
3-оксидеказановая кислота	0 ± 0*	0 ± 0*	0,01 ± 0,0084793*	0 ± 0*
3-оксимиристиновая кислота	0,0001 ± 0,0002738*	0 ± 0*	0 ± 0*	0 ± 0*
Галактозамин	0 ± 0*	0 ± 0*	0,01 ± 0,0086006*	0 ± 0*
Глюкозамин	0 ± 0*	0 ± 0*	0,012 ± 0,0098979*	0 ± 0*
Изопентадекановая кислота	0,0006 ± 0,0004397*	0 ± 0*	0,0104 ± 0,0090304*	0 ± 0*
Нитрозамин	0 ± 0*	0 ± 0*	0,01 ± 0,015799*	0 ± 0*
Липогликаны	0,0009 ± 0,0004909*	0 ± 0*	0,0004 ± 0,0003828*	0 ± 0*
Стерины	0,0013 ± 0,0005256*	0 ± 0*	0,0021 ± 0,0008604*	0 ± 0*
Лактоны			0,1504 ± 0,0288066*	0,0048 ± 0,0006333*
Хинолоны			0,1528 ± 0,0275665*	0,0054 ± 0,0010453*
Фурановые эфиры			0,1175 ± 0,0169112*	0,0064 ± 0,0006333*

Примечание: \* –  $p < 0,05$

В крови обнаружены сернистые соединения: 4,4-дигидрооксидифенилсульфона в минимальных концентрациях. В группе контроля таковые метаболиты не зарегистрированы. Даже такой сравнительно низкий уровень содержания сернистых метаболитов в крови больных обладает достаточно выраженным повреждающим действием, поскольку эти соединения имеют тропность к коллагеновым структурам и способны повреждать ткани, в том числе слизистые оболочки, с развитием деструктивных изменений. Последнее подтверждается определением 4,4-дигидрооксидифенилсульфона в слизистых уретры, шейки матки, отделяемом предстательной железы в минимальных значениях у мужчин и в максимальных у женщин при отсутствии или наличии в следовых количествах сернистых соединений у здоровых обследованных. В крови больных выявлены углеводные, липидные и аминокислотные компоненты: разветвленные жирные кислоты (изопентадекановая), липогликаны и стерины, оксикислоты (3-оксидеказановая, 3-оксимиристиновая), аминоксахара (галактозамин, глюкозамин). Эти соединения являются маркерами обменных нарушений, приводящих к функционально-

морфологическим изменениям в предстательной железе у мужчин или в шейке матки у женщин. Содержание указанных выше метаболитов в крови больных коррелирует с их наличием в слизистой шейки матки, уретры, отделяемом предстательной железы и моче. Полученные данные свидетельствуют об определенной перестройке углеводного, белкового и липидного обмена в тканях мочеполовых органов на фоне генерализованного инфекционного процесса в организме больных, что подтверждается отсутствием указанных метаболитов в аналогичных биотопах здоровых обследованных. Инфекционно-воспалительный симптомокомплекс в слизистой шейки матки, уретры, отделяемом предстательной железы и периферической крови у больных по сравнению с контролем характеризовался значительно более высоким уровнем короткоцепочечных монокарбоновых – летучих жирных кислот (ЛЖК) и токсичных метаболитов (фенолов, амидов, крезолов, фенолкарбоновых кислот). Известно, что эти группы соединений являются метаболитами аэробных и анаэробных микроорганизмов (микробные метаболиты), либо появляются в организме после внедрения инфекционного агента (тканевые метаболиты) [11]. При этом клинических данных о наличии активной воспалительной реакции у больных не было получено.

Таблица 6

**ГХ-МС анализ слизистых уретры и отделяемого предстательной железы у мужчин с ХГХИ**

Идентифицированные соединения (ммоль/л)	Название биотопа			
	Уретра		Предстательная железа	
	Больные (n = 21)	Здоровые (n = 20)	Больные (n = 21)	Здоровые (n = 20)
Уксусная кислота	0,0208 ± 0,0057219*	0,0001 ± 0,0002093*	0,0033 ± 0,0026948*	0 ± 0*
Пропионовая кислота	0,0243 ± 0,0056646*	0,0001 ± 0,0002093*	0,0062 ± 0,0064908*	0 ± 0*
Изомасляная кислота	0,0238 ± 0,0058447*	0,0012 ± 0,0004704*	0,0043 ± 0,0043889*	0 ± 0*
Масляная кислота	0,032 ± 0,0035812*	0,0011 ± 0,0005098*	0,0056 ± 0,0041676*	0 ± 0*
Изовалериановая кислота	0,0218 ± 0,0056696*	0,0005 ± 0,0004673*	0,005 ± 0,0036130*	0 ± 0*
Валериановая кислота	0,0221 ± 0,0050598*	0,0008 ± 0,0004704*	0,0041 ± 0,0032241*	0 ± 0*
Капроновая кислота	0,0164 ± 0,0034456*	0,0006 ± 0,0004400*	0,0024 ± 0,0019754*	0 ± 0*
Лауриновая кислота	0,0193 ± 0,0039495*	0,0002 ± 0,0002881*	0,0024 ± 0,0019754*	0 ± 0*
4,4-дигидрооксидифенилсульфон	0,0015 ± 0,0004144*	0,0006 ± 0,0004400*	0,0033 ± 0,0026948*	0 ± 0*
2-пропанамид	0,0016 ± 0,0003828*	0 ± 0*	0,0015 ± 0,0004144*	0 ± 0*
N-аминооксиметиламид	0,0025 ± 0,0019585*	0*	0,0015 ± 0,0004144*	0 ± 0*
2-метил-5-(1-метил-этил)-фенол	0,0048 ± 0,0038452*	0 ± 0*	0,0014 ± 0,0004330*	0 ± 0*
Фенолы	0,02 ± 0,0085607*	0,0007 ± 0,0004580*	0,0061 ± 0,0043596*	0 ± 0*
Крезолы	0,039 ± 0,0045147*	0,0015 ± 0,0004920*	0,0091 ± 0,0048660*	0 ± 0*
Фенилуксусная кислота	0,0425 ± 0,005215*	0,0010 ± 0,0005143*	0,0106 ± 0,0052169*	0 ± 0*
Фенилпропионовая кислота	0,05 ± 0,047856*	0,0009 ± 0,0004777*	0,014 ± 0,0064205*	0 ± 0*
3-оксидаказановая кислота	0,0196 ± 0,0110281*	0 ± 0*	0,0177 ± 0,0109295*	0 ± 0*
3-оксимиристиновая кислота	0 ± 0*	0 ± 0*	0,0001 ± 0,0002086*	0 ± 0*
Галактозамин	0,0167 ± 0,0108761*	0 ± 0*	0,0158 ± 0,0112815*	0 ± 0*
Глюкозамин	0,0172 ± 0,0109473*	0 ± 0*	0,0151 ± 0,0103803*	0 ± 0*
Изопентадекановая кислота	0,0199 ± 0,0116575*	0 ± 0*	0,0163 ± 0,0106465*	0 ± 0*
Нитрозамин	0,0001 ± 0,0002195*	0 ± 0*	0 ± 0*	0 ± 0*
Липогликаны	0,0046 ± 0,0036243*	0 ± 0*	0,0077 ± 0,0070253*	0 ± 0*
Стерины	0,0046 ± 0,0053500*	0 ± 0*	0,0101 ± 0,0111238*	0 ± 0*

Примечание: \* –  $p < 0,05$

В моче больных (табл. 3, 5) по сравнению с группой контроля обнаружены значительно более высокие концентрации ЛЖК, фенолкарбоновых кислот, фенолов, крезолов и особенно амидов и сернистых соединений, которые способствуют развитию почечной патологии при генерализованной хламидийной инфекции на фоне нарушений в системе антиинфекционной резистентности организма.

На основании проведенных ГХ-МС исследований была создана так называемая «молекулярная модель» среднестатистического клинически здорового пациента (мужчины/женщины) с отсутствием лабораторно-инструментальных признаков инфекционно-воспалительных заболеваний (табл. 7–8).

Проведено распределение основных групп метаболитов на три диагностических уровня (молекулярные маркеры высокого, среднего и низкого уровня приоритетности). Параметры диагностической

значимости молекулярных маркеров хронической генерализованной хламидийной инфекции (ХГХИ) представлены в таблицах 9–10. В качестве критериев распределения были выбраны величины удельного веса хроматографических тестов на основании факторного анализа, их сопоставимость с данными клинического обследования, а также диагностическая значимость полученных ГХ-МС показателей.

Таблица 7

**«Молекулярная модель» здоровой женщины**

Идентифицированные соединения (ммоль/л)	Название биотопа			
	Кровь	Моча	Уретра	Шейка матки
ЛЖК	0,0012 ± 0,0006 – 0,0019 ± 0,0003	0,0022 ± 0,0002 – 0,0034 ± 0,0004	0 ± 0 – 0,0001 ± 0,0002	0 ± 0
Фенолы, амиды, крезолы	0 ± 0 – 0,0025 ± 0,0003	0 ± 0 – 0,0050 ± 0,0004	0 ± 0 – 0,0006 ± 0,0004	0 ± 0
Фенилкарбоновые кислоты	0,0019 ± 0,0005 – 0,0024 ± 0,0004	0,0040 ± 0,0006 – 0,0049 ± 0,0005	0,0003 ± 0,0003 – 0,0010 ± 0,0005	0 ± 0
Сернистые соединения	0 ± 0	0,0004 ± 0,0004	0 ± 0	0 ± 0
Лактоны	0,0043 ± 0,0006			
Хинолоны	0,0035 ± 0,0006			
Фурановые эфиры	0,0058 ± 0,0005			

Таблица 8

**«Молекулярная модель» здорового мужчины**

Идентифицированные соединения (ммоль/л)	Название биотопа			
	Кровь	Моча	Уретра	Простата
ЛЖК	0,0015 ± 0,0005 – 0,0026 ± 0,0003	0,0024 ± 0,0003 – 0,0049 ± 0,0004	0,0001 ± 0,0002 – 0,0012 ± 0,0005	0 ± 0
Фенолы, амиды, крезолы	0 ± 0 – 0,0028 ± 0,0003	0 ± 0 – 0,0053 ± 0,0003	0 ± 0 – 0,0015 ± 0,0005	0 ± 0
Фенилкарбоновые кислоты	0,0022 ± 0,0003 – 0,0024 ± 0,0003	0,0041 ± 0,0005 – 0,0044 ± 0,0003	0,0009 ± 0,0005 – 0,0010 ± 0,0005	0 ± 0
Сернистые соединения	0,0002 ± 0,0003	0,0011 ± 0,0005	0,0006 ± 0,0004	0 ± 0
Лактоны	0,0048 ± 0,0006			
Хинолоны	0,0054 ± 0,0010			
Фурановые эфиры	0,0064 ± 0,0006			

К молекулярным маркерам высокого уровня приоритетности (метаболиты первого уровня) отнесены следующие метаболиты: активаторы кооперативной чувствительности (лактоны, хинолоны, фурановые эфиры бора); фенилкарбоновые кислоты и ЛЖК в моче и крови, а также в уретре у женщин; сернистые соединения в моче и крови (у женщин – только в моче); фенолы, амиды и крезолы в моче у женщин.

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров высокого уровня приоритетности составляла: по диагностической чувствительности 70,0–92,9 % у мужчин и 75,0–88,8 % у женщин; по диагностической предсказуемости положительной – 73,6–94,4 % у мужчин и 68,0–89,7 % у женщин. Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила 75,2–100,0 % и 50,5–96,6 % у мужчин и женщин, соответственно; уровень удельного веса: 0,0021–0,195 у мужчин (1–10 место), 0,007–0,199 у женщин (1–10 место).

К молекулярным маркерам среднего уровня приоритетности (метаболиты второго уровня) отнесены следующие метаболиты: у мужчин – фенилкарбоновые кислоты в уретре; сернистые соединения в предстательной железе; фенолы, амиды и крезолы в крови; разветвленные жирные кислоты и аминоксахара (уретра, кровь); оксикислоты (уретра, простата, кровь); у женщин – ЛЖК, разветвленные жирные кислоты, оксикислоты, аминоксахара (уретра); фенолы, амиды и крезолы (шейка матки, уретра); сернистые соединения (уретра, шейка матки, кровь). Диагностическая эффективность молекулярных маркеров среднего уровня приоритетности составляла: по диагностической чувствительности 71,4–90,5 % у мужчин и 70,0–97,5 % у женщин, по диагностической предсказуемости положительной – 64,6–100,0 % у мужчин, 60,0–100,0 % у женщин. Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила 33,2–87,1 % и 30,3–85,8 % у мужчин и женщин, соответственно; уровень удельного веса: 0,0001–0,075 у мужчин (6–20 место), 0,002–0,044 у женщин (9–19 место).

Таблица 9

**Параметры диагностической значимости молекулярных маркеров ХГХИ в крови**

ГХ-МС показатели		Диагностическая эффективность (%)							
		ДЧ		ДС		ПР <sub>пол</sub>		ПР <sub>отр</sub>	
		Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Индикация активаторов «кооперативной чувствительности» микробов	Лактоны	80,0	80,0	90,0	85,0	88,9	84,2	81,8	81,0
	Хинолоны	70,0	75,0	85,0	85,0	82,4	83,3	73,9	77,3
	Фурановые эфиры	90,0	80,0	75,0	70,0	78,3	72,7	88,2	77,8
Биохимические изменения сыворотки крови	Сернистые соединения	80,9	70,0	90,0	55,0	89,5	66,9	81,8	64,7
	Аминосакхара	80,9	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	66,7
	Разветвленные жирные кислоты	80,9	80,0	100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	83,3
	Липогликаны и стеринны	40,5	55,0	100,0	100,0	100,0	100,0	61,5	68,9
Микробные метаболиты сыворотки крови	Оксикислоты	80,9	65,0	100,0	100,0	100,0	100,0	83,3	74,1
	ЛЖК	80,9	83,1	87,5	90,0	87,2	89,3	81,4	84,2
	Фенолы, амиды, крезолы	73,8	67,5	87,5	90,0	86,1	87,1	76,1	73,5
	Фенилкарбоновые кислоты	92,9	85,0	65,0	60,0	73,6	68,0	89,7	80,0

Примечание: ДЧ - диагностическая чувствительность; ДС - диагностическая специфичность; ПР<sub>пол</sub> - диагностическая предсказуемость положительная; ПР<sub>отр</sub> - диагностическая предсказуемость отрицательная

Таблица 10

**Параметры диагностической значимости молекулярных маркеров органичных поражений при ХГХИ**

ГХ-МС показатели		Диагностическая эффективность (%)							
		ДЧ		ДС		ПР <sub>пол</sub>		ПР <sub>отр</sub>	
		Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Почки	ЛЖК	81,5	88,8	71,9	78,8	75,3	80,7	78,8	87,5
	Фенолы, амиды, крезолы	69,1	80,0	77,5	86,3	75,7	85,3	71,3	81,2
	Фенилкарбоновые кислоты	80,9	77,5	82,5	72,5	82,9	73,8	80,5	76,3
	Сернистые соединения	80,9	80,0	95,0	85,0	94,4	84,2	82,6	80,9
Уретра	ЛЖК	85,1	79,4	86,3	83,1	86,7	82,5	84,7	80,1
	Фенолы, амиды, крезолы	60,7	73,8	62,5	88,8	62,9	86,8	60,2	77,2
	Фенилкарбоновые кислоты	73,8	87,5	57,5	90,0	64,6	89,7	67,6	87,8
	Сернистые соединения	71,4	75,0	65,0	50,0	68,2	60,0	68,4	66,7
Шейка матки/ Предстательная железа	ЛЖК	70,2	86,3	99,4	65,6	99,2	71,5	76,1	82,7
	Фенолы, амиды, крезолы	60,7	78,8	97,5	80,0	96,2	79,7	70,3	79,0
	Фенилкарбоновые кислоты	71,4	77,5	97,5	50,0	96,8	60,8	76,5	68,9
	Сернистые соединения	71,4	70,0	100,0	65,0	100,0	66,7	76,9	68,4

Примечание: ДЧ - диагностическая чувствительность; ДС - диагностическая специфичность; ПР<sub>пол</sub> - диагностическая предсказуемость положительная; ПР<sub>отр</sub> - диагностическая предсказуемость отрицательная

К молекулярным маркерам низкого уровня приоритетности (метаболиты третьего уровня) отнесены следующие метаболиты: у мужчин - фенилкарбоновые кислоты, аминсахара, разветвленные жирные кислоты, ЛЖК в простате; сернистые соединения в уретре; фенолы, амиды и крезолы (моча, уретра, простата); липогликаны и стеринны (уретра, простата, кровь); у женщин - ЛЖК (шейка матки); разветвленные жирные кислоты, оксикислоты, аминсахара (шейка матки, кровь); фенолы, амиды и крезолы (кровь); липогликаны и стеринны (уретра, шейка матки, кровь).

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров низкого уровня приоритетности составляла по диагностической чувствительности 40,5–76,2 % у мужчин и 42,5–86,3 % у женщин; по диагностической предсказуемости положительной: 68,2–100,0 % у мужчины, 71,5–100,0 % у женщин. Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила 37,0–84,3 % и 35,6–75,7 % у мужчин и женщин, соответственно; уровень удельного веса: 0,0004–0,150 у мужчин (9–29 место), 0,004–0,078 у женщин (6–27 место).

**Выводы:**

1. В крови больных ХГХИ определены соединения, которые относятся к активаторам «кооперативной чувствительности» микробов (лактоны, хинолоны, фурановые эфиры бора) в концентрации, обеспечивающей группе микроорганизмов при хронической сочетанной хламидийной инфекции возможность запуска генов патогенности с развитием генерализации активного инфекционно-

воспалительного процесса на фоне резкого снижения системы антиинфекционной резистентности организма.

2. У больных ХГХИ в моче, уретре, шейке матки у женщин и предстательной железе у мужчин определены молекулярные маркеры поражения почек и урогенитальной системы – ЛЖК, фенолы, амиды, крезолы, фенилкарбоновые кислоты, являющиеся продуктами нарушенного метаболизма углеводов и аминокислот при развитии генерализованного инфекционно-воспалительного процесса на фоне выраженного угнетения системы антиинфекционной резистентности организма, а также сернистые соединения, обладающие высокой токсичностью и тропизмом к коллагену и приводящие к поражению слизистых оболочек органов мочеполовой сферы.

3. Хроматографические показатели биотопов организма больных ХГХИ существенно превышают таковые параметры у здоровых обследованных с отсутствием лабораторно-инструментальных признаков инфекционно-воспалительных заболеваний. На основании полученных данных создана молекулярная модель среднестатистического клинически здорового пациента (мужчины и женщины).

4. Лабораторные диагностические критерии индикации молекулярных маркеров при хронической генерализованной хламидийной инфекции методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии имеют высокий уровень диагностической чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

5. Определены три группы молекулярных маркеров по уровню приоритетности: 1 группа – метаболиты высокого уровня приоритетности – активаторы кооперативной чувствительности микробов (лактоны, хинолоны, фурановые эфиры бора), фенилкарбоновые кислоты и ЛЖК (моча, кровь, уретра у женщин); сернистые соединения (моча, кровь у мужчин, у женщин – моча); фенолы, амиды и крезолы в моче у женщин; 2 группа – метаболиты среднего уровня приоритетности: у мужчин – фенилкарбоновые кислоты в уретре; сернистые соединения в предстательной железе; фенолы, амиды и крезолы в крови; разветвленные жирные кислоты и аминсахара (уретра, кровь); оксикислоты (уретра, простата, кровь); у женщин – ЛЖК, разветвленные жирные кислоты, оксикислоты, аминсахара (уретра); фенолы, амиды и крезолы (шейка матки, уретра); сернистые соединения (уретра, шейка матки, кровь); 3 группа – метаболиты низкого уровня приоритетности: у мужчин – фенилкарбоновые кислоты, аминсахара, разветвленные жирные кислоты, ЛЖК в простате; сернистые соединения в уретре; фенолы, амиды и крезолы (моча, уретра, простата); липогликаны и стеринны (уретра, простата, кровь); у женщин – ЛЖК (шейка матки); разветвленные жирные кислоты, оксикислоты, аминсахара (шейка матки, кровь); фенолы, амиды и крезолы (кровь); липогликаны и стеринны (уретра, шейка матки, кровь).

6. Использование методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии позволяет повысить эффективность диагностики хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной системы сочетанной хламидийной этиологии с определением прогностических критериев развития генерализации инфекционного процесса и последующим назначением своевременной и адекватной терапии.

### Список литературы

1. Афанасьев, М. С. Вирусно-бактериальная природа дисплазии и рака шейки матки / М. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, С. А. Леваков, А. А. Воробьев, И. С. Сидорова, Ю. В. Несвижский // Вестник РАМН. – 2004. – № 6. – С. 35–40.
2. Гомберг, М. А. Алгоритмы диагностики и лечения наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем / М. А. Гомберг, А. М. Соловьев // Трудный пациент. – 2004. – Т. 2, № 5. – С. 3–8.
3. Гречишникова, О. Г. Сравнительный анализ прямых методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза / О. Г. Гречишникова, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Слободенюк, А. В. Караулов, Ю. В. Несвижский, О. В. Рубальский, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, Е. А. Егорова, Е. О. Рубальский // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 81–88.
4. Долгих, Т. И. Оппортунистические инфекции у детей (вопросы диагностики, клиники и лечения) / Т. И. Долгих, Ф. В. Носкова – Омск : Изд-во ОГМА, 1999. – 99 с.
5. Зур, Н. В. Подострый тиреоидит как проявление генерализованной хламидийной инфекции / Н. В. Зур, А. Ю. Миронов // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2010. – № 4. – С. 60–66.
6. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В. А. Аковбяна, В. И. Прохоренкова, Е. В. Соколовского. – М. : Медиа Сфера, 2007. – 744 с.
7. Исаков, В. А. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза : руководство для врачей / В. А. Исаков, А. Г. Архипов, Ю. В. Аспель. – В. Новгород; СПб. : НовГУ; НИИ гриппа РАМН, 1999. – 150 с.

8. Кудрявцева, Л. В. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции : пособие для врачей / Л. В. Кудрявцева, О. Ю. Мисюрина, Э. В. Генерозов, В. М. Говорун, А. А. Бурова, В. Е. Маликов, Е. В. Липова, Э. А. Баткаев – М. : Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. – 29 с.
9. Меньшиков, В. В. Руководство по клинической лабораторной диагностике / В. В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1982. – 582 с.
10. Молочков, В. А. Урогенитальный хламидиоз / В. А. Молочков. – М. : БИНОМ, 2006. – 208 с.
11. Подзолкова, Н. М. Обоснование выбора метода прерывания нежелательной беременности у пациенток группы высокого риска послеабортных воспалительных осложнений / Н. М. Подзолкова, В. Г. Истратов, О. Л. Глазкова, Н. Л. Шамогова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 91–94.
12. Позняк, А. Л. Сравнительная эффективность рациональных схем этиотропной терапии генерализованных форм хламидийной инфекции у лиц молодого возраста / А. Л. Позняк, Ю. В. Лобзин, В. М. Добрынин, П. А. Бабкин // Урология. – 2000. – № 5. – С. 23–26.
13. Пухнер, А. Ф. Хламидийные экстрагенитальные заболевания / А. Ф. Пухнер, В. И. Козлова – М. : Триада-Х, 2004. – 128 с.
14. Савенкова, М. С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра / М. С. Савенкова // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 10–17.
15. Ткачук, В. Н. Хронический простатит / В. Н. Ткачук. – М. : Медицина, 2006. – 112 с.
16. Чеботарев, В. В. Урогенитальный хламидиоз : современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения / В. В. Чеботарев // Венеролог. – 2004. – № 1. – С. 43–48.
17. Microbiology & Microbial infections. Topley & Wilsons. Bacteriology. Vol. 2, Part. VI, Chapter 78. – N.Y. : Edward Arnold (Publishers) Ltd., 2005. – P. 2006–2022.
18. Ponsioen, C. Y. A survey of infections agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis : are Chlamydia species involved? / C. Y. Ponsioen, J. Defoer, F. J. Ten Kate // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, № 6. – P. 641–648.
19. Sciarra, J. J. Sexually transmitted diseases: global importance / J. J. Sciarra // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1997. – Vol. 58, № 1. – P. 107–119.
20. Xu, F. Chlamydia trachomatis infection in women: analysis through a surveillance case registry in Washington State, 1993–1998 / F. Xu, J. A. Schillinger, L. E. Markowitz // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152, № 12. – P. 1164–1170.

### References

1. Afanasev M. S., Aleshkin V. A., Afanasev S. S., Levakov S. A., Vorobev A. A., Sidorova I. S., Nesvizhskij Ju. V. Virusno-bakterial'naja priroda displazii i raka shejki matki [Viral and bacterial nature of dysplasia and cervical cancer]. *Vestnik RAMN* [Herald of RAMS], 2004, no. 6, pp. 35–40.
2. Gombarg M. A., Solovjov A. M. Algoritmy diagnostiki i lechenija naibolee rasprostranjonnyh infekcij, peredavaemyh polovym putem [Diagnosis and treatment algorithms of the most common sexually transmitted infections]. *Trudnyj pacient* [Difficult patient], 2004, vol. 2, no. 5, pp. 3–8.
3. Grechishnikova O. G., Aleshkin V. A., Afanasev S. S., Slobodenjuk V. V., Karaulov A. V., Nesvizhskij Ju. V., Rubalskij O. V., Voropaeva E. A., Afanasev M. S., Metelskaja V. A., Bajrakova A. L., Egorova E. A., Rubalskij E. O. Sravnitel'nyj analiz prjamyh metodov laboratornoj diagnostiki urogenital'nogo hlamidioza [Comparative analysis of direct methods of laboratory diagnosis of urogenital chlamydiosis]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2010, vol. 5, no. 2, pp. 81–88.
4. Dolgih T. I., Noskova F. V. *Opportunisticheskie infekcii u detej (voprosy diagnostiki, kliniki i lechenija)* [Children opportunistic infections (issues of diagnosis and treatment)]. Omsk, Publishing House OGMA, 1999, 99 p.
5. Zur N. V., Mironov A. Ju. Podostryj tireoidit kak projavlenie generalizovannoj hlamidijnoj infekcii [Subacute thyroiditis as a manifestation of generalalized chlamydial infection]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* [Kursk theoretical and practical bulletin «People & Health»], 2010, no. 4, pp. 60–66.
6. *Infekcii, peredavaemye polovym putjom* [Sexually transmitted infections]. Ed. V. A. Akovbjana, V. I. Prohorenkova, E. V. Sokolovskogo. Moscow, Media Sphere, 2007, 744 p.
7. Isakov V. A., Arhipov A. G., Aspel Ju. V. *Immunopatogenez i lechenie genital'nogo herpesa i hlamidioza: Rukovodstvo dlja vrachej* [Immunopathogenesis and treatment of genital herpes and chlamydia: a guide for physicians]. Novgorod; SPb.: NovGU; NII grippe RAMN, 1999, 150 p.
8. Kudrjavceva L. V., Misjurina O. Ju., Generozov Je. V., Govorun V. M., Burova A. A., Malikov V. E., Lipova E. V., Batkaev Je. A. *Klinika, diagnostika i lechenie hlamidijnoj infekcii: Posobie dlja vrachej* [Diagnosis and treatment of chlamydial infection: A Manual for Physicians]. Moscow, Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, 2001, 29 p.
9. Menshikov V. V. *Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike* [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Moscow, Medicine, 1982, 582 p.
10. Molochkov V. A. *Urogenital'nyj hlamidioz* [Urogenital chlamydiosis]. Moscow, BINOM, 2006, 208 p.

11. Podzolkova N. M., Istratov V. G., Glazkova O. L., Shamugija N. L. Obosnovanie vybora metoda preryvanija nezhelatel'noj beremennosti u pacientok gruppy vysokogo riska posleabortnyh vospalitel'nyh oslozhenij [Choice justification of unwanted pregnancy termination method among high-risk patients with post-abortion inflammatory complications]. *Problemy reprodukcii* [Reproduction problems], 2006, no. 2, pp. 91–94.
12. Poznjak A. L., Lobzin Ju. V., Dobrynin V. M., Babkin P. A. Sravnitel'naja jeffektivnost' racional'nyh shem jetiotropnoj terapii generalizovannyh form hlamidijnoj infekcii u lic molodogo vozrasta [Comparative efficacy of causal treatment rational schemes of generalized forms of chlamydial infection in young people]. *Urologija* [Urology], 2000, no. 5, pp. 23–26.
13. Puhner A. F., Kozlova V. I. *Hlamidijnye jekstragenital'nye zabolevanija* [Chlamydial extragenital diseases]. Moscow, Publishing House Triad-X, 2004, 128 p.
14. Savenkova M. S. Hlamidijnaja i mikoplazmennaja infekcii v praktike pediatri [Chlamydia and Mycoplasma infections in pediatric practice]. *Consilium Medicum*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 10–17.
15. Tkachuk V. N. *Hronicheskij prostatit* [Chronic prostatitis]. Moscow, Medicine, 2006, 112 p.
16. Chebotarev V. V. Urogenital'nyj hlamidioz: sovremennye problemy diagnostiki, patogeneza, lechenija [Urogenital chlamydia: modern problems of diagnosis, pathogenesis, and treatment]. *Venerolog* [Venereologist], 2004, no. 1, pp. 43 – 48.
17. Microbiology & Microbial infections. Topley & Wilsons. Bacteriology, vol. 2, part. VI, chapter 78. N.Y.: Edward Arnold (Publishers) Ltd., 2005, pp. 2006–2022.
18. Ponsioen C. Y., Defoer J., Ten Kate F. J. A survey of infections agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis: are Chlamydia species involved? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2002, vol. 14, no. 6, pp. 641–648.
19. Sciarra J. J. Sexually transmitted diseases: global importance. *Int. J. Gynecol. Obstet*, 1997, vol. 58, no. 1, pp. 107–119.
20. Xu F., Schillinger J.A., Markowitz L.E. Chlamydia trachomatis infection in women: analysis through a surveillance case registry in Washington State, 1993-1998. *Am. J. Epidemiol.*, 2000, vol. 152, no. 12, pp. 1164–1170.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

УДК 616.329-002-036(574.13)

© Е.Ш. Базаргалиев, Х.И. Кудабаета, А.И. Нуфтиева, Р.Т. Агзамова, К.Ж. Мергалиева, 2014

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА АКТОБЕ

**Базаргалиев Ерлан Шаймерденович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел.: 8-705-769-50-90, e-mail: Erlan73@inbox.ru.

**Кудабаета Хатима Ильясовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел.: 8-777-618-64-51, e-mail: hatima\_aktobe@mail.ru.

**Нуфтиева Айнура Исламовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой неотложной медицинской помощи, РГП «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 22, e-mail: Ainyra@mail.ru.

**Агзамова Рауия Тукмурзиевна**, кандидат медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел.: 8-705-730-56-64, e-mail: Agzamova\_r.t@mail.ru.

**Мергалиева Карлыгаш Жайлыхановна**, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел.: 8-701-450-12-89, e-mail: Akaidarov.00@mail.ru.

Изучена частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни среди взрослого населения г. Актобе. Проведено анкетирование 1 140 человек взрослого населения (случайная репрезентативная выборка) г. Актобе. Изжога как самый частый симптом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выявлена у 40,5 % обследованных пациентов, изжога с частотой 2 или более раз в неделю, как эквивалент гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, выявлена у 17,6 % обследованных лиц. При этом отмечалась положительная сильная корреляционная зависимость истинной распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с возрастом ( $r = + 0,99$ ,  $p < 0,05$ ), с полом этой связи выявлено не было.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, анкетирование, Казахстан, изжога, распространенность, возраст, пол, население.

### EPIDEMIOLOGY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN THE ADULT POPULATION OF AKTOBE

**Bazargaliev Yerlan Sh.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University, 68 Maresiev St., Aktobe, 030019, Kazakhstan, tel: 8-705-769-50-90, e-mail: Erlan73@inbox.ru.

**Kudabaeva Khatima I.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University, 68 Maresiev St., Aktobe, 030019, Kazakhstan, tel: 8-777-618-64-51, e-mail: hatima\_aktobe@mail.ru.

**Nuftieva Aynura I.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kazakh National Medical University n. a. S.D. Asfendiyarov, 22 Tole bi St., Almaty, 050012, Kazakhstan, e-mail: Ainyra@mail.ru.

**Agzamova Raiiya T.**, Cand. Sci. (Med.), Professor of Department, Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University, 68 Maresiev St., Aktobe, 030019, Kazakhstan, tel: 8-705-730-56-64, e-mail: Agzamova\_r.t@mail.ru.

**Mergaliev Karlygash Zh.**, Assistant, Marat Ospanov West Kazakhstan State Medical University, 68 Maresiev St., Aktobe, 030019, Kazakhstan, tel: 8-701-450-12-89, e-mail: Akaidarov.00@mail.ru.

The aim of the work was to study the prevalence of gastroesophageal reflux disease in the adult population of Aktobe. We conducted a questionnaire survey amongst 1 140 of the adult population (random representative sample) in Aktobe. The heartburn as the most common symptom of gastroesophageal reflux disease was diagnosed in 40.5 % of the surveyed people, heartburn 2 or more times per week as an equivalent of gastroesophageal reflux disease was diagnosed in 17.6 % of those surveyed. At the same time there was a positive strong correlation of true prevalence of gastroesophageal reflux disease with age ( $r = +0.99$ ,  $p < 0.05$ ), but there was no such correlation with a gender.

**Key words:** *gastroesophageal reflux disease, questionnaire survey, Kazakhstan, heartburn, prevalence, age, sex, population.*

**Введение.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) как самостоятельная нозологическая единица официально выделена в материалах международного симпозиума по ее диагностике и лечению, принятых в октябре 1999 г. в Бельгии, г. Генвале [3, 8]. Между тем она является одной из частых патологий. По данным популяционного исследования, проведенного в России в рамках программы ВОЗ «Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и уровней их факторов риска», изжогу испытывают изредка 48,5 % женщин и 51,4 % мужчин, часто жалуются на изжогу 3,7 % женщин и 1,2 % мужчин [4, 5, 6, 7].

В Республике Казахстан внимание к хроническому эзофагиту было привлечено как к предопухоловой патологии. В 1980 г. сотрудниками НИИ онкологии и радиологии были проведены масштабные популяционные исследования в неблагополучных по раку пищевода областях (Актюбинская, Гурьевская, Кызылординская, Карагандинская). Среди населения указанных областей установлен высокий удельный вес хронического эзофагита от 61,2 до 67,6 %. Среди 4 200 жителей г. Алматы, обратившихся в течение 2000–2002 гг. в Диагностический центр, у 1 228 (29,2 %) выявлена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [2, 4].

Распространенность ГЭРБ неодинакова в различных регионах мира и значительно различается в развитых странах Запада и в странах Юго-восточной Азии. Так, в странах Западной Европы и Северной Америки она составляет 10–20 %, а в странах Азии – 5 %. Частота ГЭРБ существенно ниже в развивающихся странах Африки и Азии [8, 9, 10].

Очевидно, различия в представленных данных по распространенности изжоги в различных регионах мира связаны как с генетическими особенностями людей, так и с условиями их жизни, особенностями питания, социальным статусом обследуемого контингента, различными формами и методами проведения исследования.

**Цель:** изучить истинную распространенность ГЭРБ у взрослого населения г. Актобе.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе участков клиничко-диагностических поликлиник № 3 и № 4 г. Актобе. Для оценки распространенности ГЭРБ было проведено анкетирование 1 140 человек взрослого населения г. Актобе. В анкетировании участвовали 517 (45,4 %) мужчин и 623 (54,6 %) женщины. Средний возраст составил  $37,0 \pm 10,1$  лет. В исследовании принимали участие лица почти всех возрастных групп, за исключением долгожителей и лиц моложе 15 лет. Количество участвовавших в исследовании мужчин и женщин было сопоставимо.

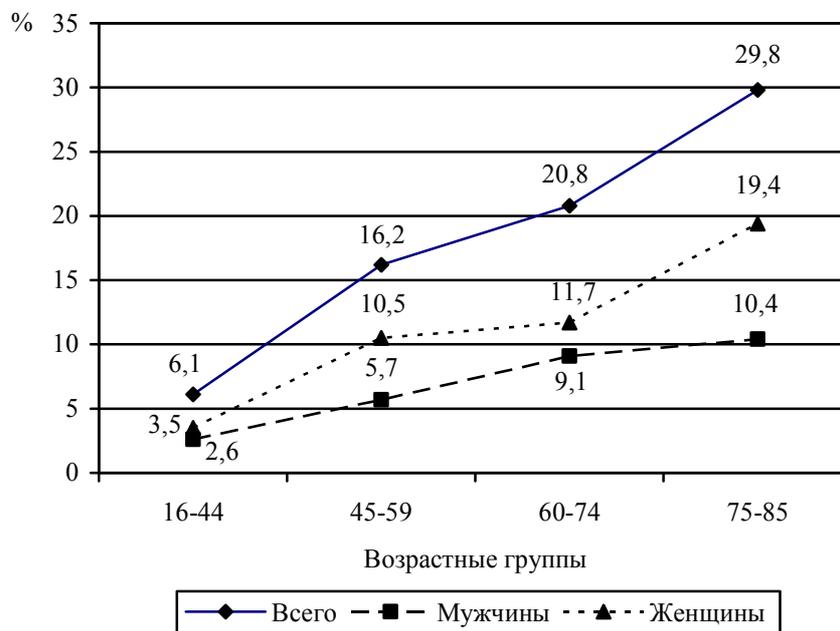
С целью выявления проявлений ГЭРБ сотрудниками кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» разработан опросник для выявления пищеводных и внепищеводных проявлений ГЭРБ, состоящий из 38 пунктов [1].

При выполнении данного исследования придерживались Утверждения № 11, принятого на конференции по ГЭРБ в Генвале (Бельгия) в 1999 г. «Наличие рефлюксной болезни в возможных случаях, когда изжога появляется два или более раз в неделю, на основании негативного воздействия частоты этого симптома на самочувствие (качество жизни)» [11]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SAS, версия 9.

**Результаты исследования и их обсуждение.** При обработке полученных данных из 1 140 участвовавших в анкетировании пациентов выявлено, что 462 (40,5  $\pm$  2,28 %) обследованных предъявляли жалобы на изжогу. Среди них было 188 (16,5  $\pm$  2,7 %) мужчин и 274 (24,0  $\pm$  2,58 %) женщины. Несмотря на то, что во всех возрастных группах изжога чаще отмечалась у женщин, чем у мужчин, статистически достоверные данные получены для возрастной группы 45–59 лет ( $p < 0,05$ ,  $t = 2,35$ ).

При исследовании больных с изжогой ежедневно этот симптом отмечался в 24 (2,1 %) случаях. Изжога с частотой возникновения 1 раз в неделю – 72 (6,3 %) случая, изжога с частотой возникновения 2 или более раз в неделю – 177 (15,5 %) случаев. Изжога с частотой возникновения 1 раз в месяц – 189 (16,6 %) случаев.

Как эквивалент ГЭРБ, согласно утверждению № 11 (Бельгия, 1999 г.), были выделены больные (201 человек), предъявлявшие жалобы на изжогу 2 или более раз в неделю, что составляло  $17,6 \pm 2,68$  % случаев, из них 81 ( $7,1 \pm 2,85$  %) мужчина и 120 ( $10,5 \pm 2,79$  %) женщин. При этом отмечалось, что корреляционная зависимость истинной распространенности ГЭРБ с возрастом увеличивалась ( $r = +0,99$ ;  $p < 0,05$ ), с полом этой связи выявлено не было (рис.).



**Рис. Частота истинной распространенности ГЭРБ и связь ее с возрастом и полом**

#### **Выводы:**

1. При проведении анкетирования сплошным методом 1 140 человек взрослого населения г. Актобе выявлено 40,5 % жителей с изжогой – основным симптомом ГЭРБ.
2. Истинная распространенность ГЭРБ была выявлена у жителей г. Актобе в 17,6 % случаев.
3. Показатель распространенности ГЭРБ имеют гендерную зависимость, которая возрастает с увеличением возраста.

#### **Список литературы**

1. Бектаева Р. Р. Инновационный пакет на изобретение № 21995 от 26.10.09 Комитета по правам интеллектуальной собственности министерства юстиции РК. Способ диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Р. Р. Бектаева, Е.Ш. Базаргалиев; заявитель и патентообладатель Е. Ш. Базаргалиев – № 2009/0090.1; заявл.20.01.2009; регистр. 26.10.2009.
2. Даулетбакова, М. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / М. И. Даулетбакова, Г. К. Аяпова // Медицина и годы здоровья : сб., посвященный 70-летию КазНМУ. Алматы, 2002. – С. 49–53.
3. Ивашкин, В. Т. Болезни пищевода / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов. – М. : Триада, 2000. – 179 с.
4. Кайракбаев, М. К. Организация противораковой борьбы / М. К. Кайракбаев. – Алма-Ата, 1978. – 159 с.
5. Курилович, С. А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири / С. А. Курилович, О. В. Решетников; под ред. Ю. П. Никитина – Новосибирск: Полиграф, 2000. – 165 с.
6. Рощина, Т. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т. В. Рощина, Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 5–7.
7. Шептулин, А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / А. А. Шептулин // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 272–275.
8. Dent, J. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report / J. Dent, J. Brun, A. Fendrick, M. Fennerty, J. Janssens, P. Kahrilas, K. Lauritsen, J. Reynolds, M. Shaw, N. Talley // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. S1–S16.
9. Hila, A. Gastroesophageal reflux disease / A. Hila, D. O. Castell // Current treatment options in gastroenterology. – 2003. – Vol. 6, № 1. – P. 41–48.
10. Kahrilas, P. J. Gastroesophageal reflux disease / P. J. Kahrilas // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359, № 16. – P. 1700–1707.

11. Vakil N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas, J. Dent, R. Jones // *The American journal of gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101, № 8. – P. 1900–1920.

### References

1. Bektaeva R. R., Bazargaliev Ye. Sh. *Innovatsionnyy paket na izobretenie № 21995 ot 26.10.09 Komiteta po pravam intellektual'noy sobstvennosti ministerstva yustitsii RK. Sposob diagnostiki gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni* [Innovative package for the invention No 21995 dated 26.10.09, Committee on Intellectual Property Rights of the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan. A method of diagnosis of gastroesophageal reflux disease]. RK patent, no. 21995, 2009.
2. Dauletbakova M. I., Ayapova G. K. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezni' [Gastroesophageal reflux disease]. *Medicina i gody zdorov'ja: sbornik posvjashhennyj 70-letiju KazNMU* [Medicine and healthy years: a collection dedicated to the 70th anniversary of KazNMU], 2002, pp. 49–53.
3. Ivashkin V. T., Trukhmanov A. S. *Bolezni pishhevoda* [Esophageal diseases]. Moscow, Triad, 2000, 179 p.
4. Kairakbaev M. K. *Organizacija protivorakovoj bor'by* [Cancer fighting organization]. Almaty, 1978, 159 p.
5. Kurilovich S. A., Reshetnikov O. V. *Jepidemiologija zabojevanij organov pishhevarenija v Zapadnoj Sibiri* [Epidemiology of digestive diseases in Western Siberia]. Ed. Yu.P. Nikitina. Novosibirsk, Poligraf, 165 p.
6. Roshchina T. V., Shulpekova Yu. O., Ivashkin V. T. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezni' [Gastroesophageal reflux disease]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian medical journal], 2000, vol. 2, pp. 5–7.
7. Sheptulin A. A. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezni' [Gastroesophageal reflux disease]. *Konsillium medikum* [Consilium medicum], 2000, vol. 2, no. 7, pp. 272–275.
8. Dent J., Brun J., Fendrick A., Fennerty M., Janssens J., Kahrilas P., Lauritsen K., Reynolds J., Shaw M., Talley N. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report. *Gut*, 1999, vol. 44, pp. 1–16.
9. Hila A., Castell D. O. Gastroesophageal reflux disease. *Current treatment options in gastroenterology*. – 2003. – vol. 6, no. 1, pp. 41–48.
10. Kahrilas P. J. Gastroesophageal reflux disease. *New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 359, no. 16, pp. 1700 – 1707.
11. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*, 2006, vol. 101, no. 8, pp. 1900–1920.

УДК 614.27 (470.46)

© В.В. Дементьева, А.Р. Умерова, 2014

### **АНАЛИЗ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ЛЬГОТНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН НА ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

*Дементьева Виктория Валерьевна*, начальник отдела мониторинга и контроля качества за обращением лекарственных средств и изделий медицинского назначения, «Территориальный орган Росздравнадзора по Астраханской области», 414000 г. Астрахань, ул. Коммунистическая, д. 27, тел. : (8512) 45-12-53, e-mail: roszdrazv\_a@astranet.ru.

*Умерова Аделя Равильевна*, доктор медицинских наук, руководитель, «Территориальный орган Росздравнадзора по Астраханской области», 414000 г. Астрахань, ул. Коммунистическая, д. 27, тел. : (8512) 61-16-90, e-mail: roszdrazv\_n@astranet.ru.

Приведен анализ реализации программ льготного лекарственного обеспечения на региональном уровне за 2011–2013 гг.

**Ключевые слова:** льготное лекарственное обеспечение, необходимые лекарственные средства, высокозатратные нозологии, программы лекарственного обеспечения.

### **ANALYSIS OF DRUG COVERAGE FOR PRIVILEGED CATEGORIES OF CITIZENS IN THE ASTRAKHAN REGION**

*Dementyeva Victoria V.*, Head of the Department, Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development in the Astrakhan region, 27 Kommunisticheskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 45-12-53, e-mail: roszdrazv\_a@astranet.ru.

**Umerova Adelya R.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development in the Astrakhan region, 27 Kommunisticheskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 61-16-90, e-mail: rosdrav\_n@astranet.ru.

The article analyses the implementation of the programs of preferential drug provision at the regional level in 2011–2013.

**Key words:** *preferential drug provision, necessary drugs, high-cost nosology, program of drug supply.*

**Введение.** В соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (в редакции Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ) [3], с 2005 г. программа оказания льготной лекарственной помощи позволила получить равные возможности в обеспечении лекарственными средствами при амбулаторном лечении граждан РФ, имеющих право на государственную социальную помощь, оказываемую в виде набора социальных услуг. Около 90 млн человек имели право на получение социальных гарантий, льгот и выплат. Более 45 млн граждан пользовались льготами лекарственного обеспечения (ветераны и инвалиды ВОВ, инвалиды, больные определенными заболеваниями и т.д.). При амбулаторном лечении имели право получать лекарственные средства бесплатно около 17 млн граждан, а остальные могли получить 50 % скидку при оплате стоимости назначенного врачом лекарства [5].

С начала 2008 г. за качество оказания льготной лекарственной помощи на территориальном уровне отвечают органы управления здравоохранением [4] (на основании вступившего в силу Федерального закона от 18.10.2007 № 230-ФЗ законодательством разграничены полномочия и ответственность за социальную политику в регионах).

**Цель:** провести анализ реализации программ льготного лекарственного обеспечения на региональном уровне за 2011–2013 гг. **Задача:** оценить динамику реализации льготного лекарственного обеспечения в Астраханской области.

**Материалы и методы исследования.** Использованы отчеты территориального органа Росздравнадзора по Астраханской области по льготному лекарственному обеспечению за 2011–2013 гг., статистические данные Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, отчетные данные лечебно-профилактических и аптечных учреждений Астраханской области. Применены статистический, аналитический и ретроспективный методы.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В Астраханской области система льготного обеспечения лекарственными средствами и медицинскими изделиями создавалась годами, постоянно совершенствовалась, претерпевая определенные изменения.

В Астраханской области разработан механизм реализации программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), на уровне субъекта задействованы: Пенсионный фонд Астраханской области, Министерство здравоохранения Астраханской области, Территориальный орган Росздравнадзора по Астраханской области, Территориальный фонд обязательного медицинского страхования по Астраханской области, медицинские учреждения, аптечные организации (пункты отпуска лекарственных препаратов).

Программа оказания льготной лекарственной помощи позволила обеспечить население в равной степени доступной льготной лекарственной помощью. Но чрезмерная децентрализация управления в сфере здравоохранения привела к дифференциации размеров финансирования системы лекарственного обеспечения, а также к существенным различиям в фактических объемах необходимой лекарственной помощи. В малонаселенных труднодоступных районах с длительной сезонной изоляцией населения медицинские работники фельдшерско-акушерских пунктов (ФАП) – фельдшеры, акушерки, медицинские сестры – выполняли ряд не свойственных им функций, значительно расширяющих их обязанности, в том числе по вопросам обеспечения населения лекарственными средствами [2].

Для улучшения доступности лекарственной помощи населению в ФАП были организованы аптечные пункты для реализации населению лекарственных средств (ЛС) и изделий медицинского назначения, а также ОНЛС отдельным категориям граждан по рецептам врача (фельдшера) при наличии лицензии на осуществление фармацевтической деятельности. Являясь структурным подразделением лечебно-профилактических учреждений, ФАП обеспечиваются наличием основных нормативно-правовых документов, регламентирующих организацию обеспечения отдельных категорий граждан необходимыми ЛС [1].

Повышение доступности медицинской и лекарственной помощи сельскому населению является

важнейшей задачей в условиях модернизации здравоохранения [6]. На территории Астраханской области проживает 1 015,0 тыс. человек, из них сельское население составляет 338,0 тыс. человек (33 %). Областной центр – единственный город области с населением свыше 520 тыс. человек.

На территории Астраханской области в одиннадцати муниципальных образованиях организована розничная реализация лекарственных препаратов: 116 ФАП, 14 амбулаторий, 10 центров общей врачебной практики в сельских поселениях, где отсутствуют аптечные организации.

В ходе анализа данных установлено, что в реализации программы ОНЛС по Астраханской области на 2013 г. участвуют: 119 лечебно-профилактических учреждений, 66 центров выписки, 30 аптечных учреждений, 1 региональный склад ГП АО «Астраханские аптеки». 2 171 врач и фельдшеров имеют право на выписку бесплатных рецептов.

Общее количество лиц, имеющих право на государственную социальную помощь, в 2013 г., по данным пенсионного фонда Астраханской области, составляло 73 192 человека, воспользовались этим правом 21 938 человек.

Количество лиц, отказавшихся от набора социальных услуг (НСУ) в части лекарственного обеспечения, в 2013 г. снизилось и составляет 75,2 % (в 2012 г. – 76,3 %, в 2011 г. – 79,1 %). Самый низкий процент отказа от НСУ обнаружен в МО «Наримановский район» – 66,2 % (в 2012 г. – 66,9 %). Высокий процент отказа от НСУ зафиксирован в МО «Енотаевский район» – 81,5 % (в 2012 г. – 83,4 %), МО «Лиманский район» – 82 % (в 2012 г. – 81,6 %), МО «Черноярский район» – 82,1 % (в 2012 г. – 82,6 %), МО «Володарский район» – 82 % (в 2012 г. – 82,9 %), МО «Ахтубинский район» – 82,5 % (в 2012 г. – 83,2 %).

Основными причинами отказа стали: отсутствие лекарственных препаратов в перечне, удаленность аптечной организации от места проживания, выписка лекарственных препаратов по международному непатентованному наименованию (МНН) и невозможность получить препарат по конкретному торговому наименованию.

Действующий принцип прикрепления льготников к конкретным аптечным и поликлиническим учреждениям в Астраханской области был сохранен. Подобная организация позволяет наиболее оптимально осуществлять гарантированное лекарственное обеспечение больных в отсроченном режиме в случае отсутствия необходимых им препаратов на момент обращения в аптеку. В то же время хорошо отлажена система перераспределения имеющихся лекарственных препаратов между аптечными организациями, участвующими в системе. Это позволяет быстро и оперативно доставлять необходимый лекарственный препарат больному в прикрепленную аптеку.

Общее финансирование региона по программе ОНЛС на 2013 г. составило 199 409,80 тыс. руб., на 2012 г. – 195 443,9 тыс. руб., на 2011 г. – 221 721,9 тыс. руб. Прирост составил 10 %.

На территорию Астраханской области по программе ОНЛС в 2011 г. поставлено лекарственных препаратов на сумму 176 835,45 тыс. руб., в 2012 г. – 161 146,52 тыс. руб., в 2013 г. – 183 547,61 тыс. руб. Прирост составил 3,6 %.

По программе семи высокочатратных нозологий было поставлено лекарственных препаратов в 2011 г. на сумму 154 349,48 тыс. руб., в 2012 г. – 162 388,08 тыс. руб., в 2013 г. – 182 179,11 тыс. руб. Прирост составил 15 %.

Анализ отпущенных рецептов льготным категориям граждан в 2011–2013 гг. показал, что их количество неизменно растет. В 2011 г. было отпущено 257 364 рецепта, в 2012 г. – 271 385 рецептов, в 2013 г. – 294 746 рецептов. Прирост составил 12 %.

По программе семи высокочатратных нозологий в 2011 г. отпущено 2 484 рецепта, в 2012 г. – 2 375 рецептов, в 2013 г. – 3 166 рецептов. Прирост составил 21 %.

Выросла и сумма отпущенных лекарственных препаратов: в 2011 г. отпущено лекарственных препаратов на сумму 152 528,62 тыс. руб., в 2012 г. – 162 066,35 тыс. руб., в 2013 г. – 194 254,88 тыс. руб. Прирост составил 21 %.

По программе семи высокочатратных нозологий в 2011 г. отпущено лекарственных препаратов на сумму 140 641,50 тыс. руб., в 2012 г. – 141 828,37 тыс. руб., в 2013 г. – 167 871,62 тыс. руб. Прирост составил 16 %.

Средняя стоимость льготного рецепта постоянно растет. По Астраханской области средняя стоимость льготного рецепта ОНЛС по итогам 2013 г. выросла на 10 % по сравнению с 2011 г. и составила 659,05 руб.

Важнейшим индикатором льготного лекарственного обеспечения, характеризующим качество и своевременность лекарственного обеспечения, является количество рецептов, принятых на отсроченное обеспечение при первичном обращении пациента в аптечную организацию. По итогам года

количество рецептов, находящихся на отсроченном обеспечении, значительно сократилось: со 150 в 2011 г. до 2 в 2013 г.

**Заключение.** Система льготного лекарственного обеспечения населения в Астраханской области стабильна и функционирует.

Однако существуют и проблемы, о чем говорит большой процент лиц, отказавшихся от набора социальных услуг в части лекарственного обеспечения, что свидетельствует о недоверии граждан к программе льготного лекарственного обеспечения. В то же время вместе с ростом на 16 % числа лиц, не отказавшихся от набора социальных услуг в части лекарственного обеспечения, прирост общего финансирования региона по программе ОНЛС составил всего 10 %, что является недостаточным для качественного лекарственного обеспечения льготной категории граждан Астраханской области.

### Список литературы

1. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 06.05.2009 № 01/6240-9-32 «О лицензировании фельдшерско-акушерских пунктов». – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4088438>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.04.2014.
2. Письмо Минздравсоцразвития России от 21.11.2005 № 5658-ВС «Об организации дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, проживающих в сельской местности». – Режим доступа: <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-vw/med-smjye.htm>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.04.2014.
3. Федеральный закон Российской Федерации от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи». – Режим доступа: [http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va\\_WebPagesPrint/page\\_00015190](http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPagesPrint/page_00015190), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.04.2014.
4. Федеральный закон Российской Федерации от 18.10.2007 № 230-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием разграничения полномочий». – Режим доступа: <http://www.rg.ru/2007/10/24/polnomochiya-doc.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.04.2014.
5. Юргель, Н. В. Организация лекарственного обеспечения сельского населения / Н. В. Юргель. // Фармацевтический вестник. – 2006. – № 10 (415). – С. 6.
6. Юргель, Н. В. Организация лекарственного обеспечения населения в сельской местности и труднодоступных районах / Н. В. Юргель, Е. А. Тельнова, Р. И. Ягудина, Т. В. Рейхтман, М. Ю. Хубиева // Ремедиум. – 2006. – № 2. – С. 45–49.

### References

1. *Pis'mo Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka ot 06.05.2009 № 01/6240-9-32 «O litsenzirovanii fel'dshersko-akusherskikh punktov»* [Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare dated 06.05.2009 No 01/6240-9-32 “On licensing of feldsher-midwife stations”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4088438> (accessed 10 April 2014).
2. *Pis'mo Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 21.11.2005 № 5658-VS «Ob organizatsii dopolnitel'nogo lekarstvennogo obespecheniya ot del'nykh kategoriy grazhdan, prozhivayushchikh v sel'skoy mestnosti»* [A letter from Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 21.11.2005 No 56-58-VS “On the organization of additional drug supply of certain categories of citizens living in rural areas”]. Available at: <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-vw/med-smjye.htm> (accessed 10 April 2014).
3. *Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 17.07.1999 № 178-FZ «O gosudarstvennoy sotsial'noy pomoshchi»* [Federal Law of the Russian Federation dated 17.07.1999 No 178-FZ “On State Social Assistance”]. Available at: [http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va\\_WebPagesPrint/page\\_00015190](http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPagesPrint/page_00015190) (accessed 10 April 2014).
4. *Federal'nyy zakon Rossiyskoy Federatsii ot 18.10.2007 № 230-FZ «O vnesenii izmeneniy v ot del'nye zakonodatel'nye akty Rossiyskoy Federatsii v svyazi s sovershenstvovaniem razgranicheniya polnomochiy»* [Federal Law of the Russian Federation dated 18.10.2007 No 230-FZ “On Introducing Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation due to delineation of authority”]. Available at: <http://www.rg.ru/2007/10/24/polnomochiya-doc.html> (accessed 10 April 2014).
5. Yurgel N.V. Organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya sel'skogo naseleniya [The organization of drug supply of the rural population]. *Farmatsevticheskiy vestnik* [Pharmaceutical Bulletin]. 2006, no. 10 (415), p. 6.
6. Yurgel N. V., Telnova E. A., Yagudina R. I., Reyhtman T. V., Hubieva M. Yu. Organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya naseleniya v sel'skoy mestnosti i trudnodostupnykh rayonakh [The organization of drug supply in rural and remote areas]. *Remedium*, 2006, no. 2, pp. 45–49.

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

УДК 616.981.232-036.2-053.3

© О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, Х.М. Галимзянов, А.А. Кимирилов, 2014

### **КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРБОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ**

**Кимирилова Ольга Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 31-05-46, e-mail: 0lgakim@mail.ru.

**Харченко Геннадий Андреевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 75-56-05, e-mail: xarchenkoGA@mail.ru.

**Галимзянов Халил Мингалиевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Кимирилов Алексей Алексеевич**, врач-реаниматолог, ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел. : (8512) 31-05-30, e-mail: oikb@astranet.ru.

Изучена клиника и эпидемиология наиболее часто встречающихся арбовирусных менингитов у детей. Установлено, что заболеваемость арбовирусными инфекциями имеет значительный удельный вес в структуре общей инфекционной патологии в Астраханской области, характеризуется выраженной летне-осенней сезонностью, с равным распределением заболеваемости среди мужчин и женщин (преимущественно активного возраста) и детей. Впервые доказана роль вируса «913 = 64» и «Астрахань-12» как этиологического фактора инфекционной заболеваемости у человека, описана клиническая картина болезни, установлено важное значение этих вирусов в краевой инфекционной патологии.

**Ключевые слова:** арбовирусные менингиты, эпидемиология, клиника, дети.

### **CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ARBOVIRUS MENINGITIS IN CHILDREN**

**Kimirilova Olga G.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512 ) 31-05-46, e-mail: 0lgakim@mail.ru.

**Kharchenko Gennady A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512 ) 75-56-05, e-mail: xarchenkoGA@mail.ru.

**Galimzjanov Khalil M.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512 ) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Kimirilov Alexei A.**, reanimatologist, Regional Infectious Diseases Clinical Hospital n. a. A.M. Nichogi, 7 Nachalovskyi Prospect, Astrakhan, 414041, Russia, tel: (8512 ) 31-05-30, e-mail: oikb@astranet.ru.

The clinical epidemiology and the most common arboviral meningitis in children were studied. It was found that the incidence of arbovirus infections had the significant level in the overall structure of infectious pathology in the Astrakhanian region characterized by severe summer-autumn season with equal distribution of disease among men and women, mostly of working age and children. For the first time it was proved the role of the virus “913 = 64” and “Astrakhan-12” as the etiologic agent of infectious diseases in people, it was described the clinical picture of the disease, defined the importance of these viruses in the regional infectious pathology.

**Key words:** arboviral meningitis, epidemiology, clinic, children.

**Введение.** В Астраханской области (АО) и ряде регионов юга России эволюционно сформировались природные очаги ряда бактериальных и вирусных инфекций: чумы, туляремии, лихорадок – Ку, Крым-Конго, Западного Нила, комариных лихорадок антигенной группы калифорнийского энце-

фалита Тягиня, Инко и других [3, 4, 6, 11, 12].

Такое положение сложилось в последние годы вследствие ряда факторов экологического характера: изменение уровня Каспия, затопление ряда территорий в дельте Волги и активная разработка газоконденсатного месторождения, что привело к изменению видового состава и удельного веса носителей и переносчиков данных заболеваний [2, 13, 14]. Кроме того, заповедная часть Астраханской области является одной из зон центрального трансконтинентального перелета птиц – источников многих арбовирусных инфекций.

Географическое положение области характеризуется чередованием относительно выраженных сезонов года, что регулирует сезонную биологическую активность кровососущих переносчиков природно-очаговых инфекций (клещей, комаров) и делает их эпидемиологический год прерывистым.

**Цель:** установить клинико-эпидемиологические особенности арбовирусных менингитов у детей в Астраханской области.

**Материалы и методы исследования.** Для определения пространственной и биоценотической структуры природных очагов арбовирусов на территории Астраханской области использовали энтомолого-эпидемиологические и сероэпидемиологические методы исследования, а также клинические и лабораторные методы (общеклинические, ликворологические, серологические).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Считается, что на территорию АО происходит регулярный занос вируса Западного Нила из Африки мигрирующими птицами, после чего происходит формирование сезонных очагов в Волго-Ахтубинской пойме [7, 11, 12].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на территории АО происходит круглогодичная циркуляция вируса Западного Нила. Об этом свидетельствуют данные обнаружения антигенов этого вируса в суспензии мозга домовых мышей, а также в пулах комаров *Culex pipiens*, отловленных в марте, то есть до активации сезонных очагов вируса. Кроме того, в 1998–2001 гг. на территории АО и прилегающих к ней Приволжского и Наримановского районов сформировался антропоургический очаг вируса Западного Нила, в результате чего в 1999 г. отмечалась вспышка лихорадки Западного Нила с большим числом больных среди городского населения.

Анализ эпидемиологических и клинических особенностей вспышек лихорадки Западного Нила (ЛЗН) на протяжении 1999–2010 гг. и их сопоставление с литературными данными, полученными исследователями Румынии, Чехии, Астраханской и Волгоградской областей, Краснодарского края [5, 7, 13], показал, что по ряду признаков в современном течении ЛЗН имеются отличия от ранее описанной клинической картины данной инфекции. На современном этапе данная патология, более чем у половины госпитализированных, протекает с поражением центральной нервной системы в виде менингита или менингоэнцефалита с преобладанием тяжелых форм, развитием неотложных состояний и возможностью неблагоприятного исхода [5, 9, 10].

В Астраханской области наиболее напряженные очаги вируса Западного Нила располагаются в дельте реки Волги. При изучении экологии арбовирусов в 1993 г. из смеси комаров изолирован флавивирус (штамм 64), имеющий антигенные связи с вирусами Карши, Сукулук, Западного Нила. В 2000 г. из крови лихорадящего больного был изолирован вирус «Астрахань-12», близкий по антигенной структуре к группе неклассифицированных арбовирусов [2, 9, 11]. При этиологической расшифровке арбовирусных менингитов у детей в Астраханской области у 267 (89 %) больных определялись антитела к вирусу лихорадки Западного Нила, у 19 (6,33 %) пациентов отмечалось диагностическое нарастание титра иммуноглобулинов класса М и G к вирусу «913 = 64», у 14 (4,67 %) человек – к вирусу «Астрахань-12». Максимальное количество заболевших приходилось на детей в возрасте от 10 до 14 лет. Заболевание носило сезонный характер (август–ноябрь) и совпадало с пиком активности комаров *Culex pipiens*.

Вирус лихорадки Западного Нила проникает в организм человека через кожу при присасывании комара или клеща. Распространяется гематогенно, вызывая поражение эндотелия сосудов и микроциркуляторные расстройства. В связи с тропностью вируса к клеткам центральной нервной системы, основными клиническими проявлениями является поражение оболочек и вещества головного мозга с развитием общемозговой, менингеальной и очаговой симптоматики. Вирусемия при данном заболевании двухволновая: первичная кратковременная, а в конце инкубационного периода повторная, совпадающая по времени с размножением вируса во внутренних органах и проникновением его через гематоэнцефалитический барьер с развитием воспалительного процесса в оболочках и веществе головного мозга [1, 5, 8, 15].

Клиническая картина менингита, вызванного вирусом лихорадки Западного Нила, характеризовалась острым началом с повышением температуры тела до 39–40 °С, симптомами общей интоксика-

ции (слабость, головная боль), рвоты, не связанной с приемом пищи. У 25,67 % больных отмечалась продромальная симптоматика в виде выраженной слабости, которая предшествовала повышению температуры тела (до 24 часов). Температура держалась на фебрильных цифрах от 1 до 5 дней, с последующим снижением до субфебрильных или нормальных цифр (в зависимости от степени тяжести). Длительность лихорадки составляла в среднем 8,56 дня. У 19,67 % больных отмечалась вторая волна лихорадки – на 6–7 сутки от начала заболевания, которая была непродолжительной и в среднем составляла 3,69 дня. Головная боль отмечалась у всех больных с максимальной выраженностью на 3–5 сутки и средней продолжительностью ее сохранения 6,27 дня.

Менингеальный синдром отмечался у 71 % больных в виде ригидности мышц затылка, симптомов Кернига и Брудзинского. Брюшные рефлексы быстро истощались, кремастерный у мальчиков становился отрицательным. Можно отметить наличие диссоциации между выраженностью ригидности мышц затылка и симптомами Кернига и Брудзинского. Длительность менингеального синдрома варьировала в широких пределах, составляя при менингите в среднем 6,91 дня, при менингоэнцефалите – 8,96 дня. Частота определения отдельных менингеальных симптомов имела коррелятивную связь с тяжестью заболевания. При исследовании спинно-мозговой жидкости (СМЖ) было определено: ее цвет прозрачный или слабо опалесцирующий, цитоз до 400 клеток и более в 1 мкл смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, ликворное давление повышено. Количество белка нормальное или повышено, не более чем в 2 раза. Уровень глюкозы и хлоридов СМЖ в пределах нормы или незначительно превышал ее. К концу первой недели заболевания у большей части больных цитоз становился лимфоцитарным. Нормализация показателей ликвора наблюдалась в конце 2–3 недели заболевания.

В гемограмме при поступлении чаще был лейкоцитоз до  $10,86 \pm 1,54 \times 10^9/\text{л}$  – в 78 %. У 22 % больных количество лейкоцитов составляло от 4,4 до  $7,6 \times 10^9/\text{л}$ .

У 87 (29 %) больных преимущественно среднетяжелыми формами заболевания менингеальный синдром отсутствовал, на первый план выступала общемозговая симптоматика. В первые сутки заболевания температура тела повышалась до 38–39,5 °С, беспокоили резкая головная боль, рвота, не связанная с приемом пищи, отмечались катаральные изменения в ротоглотке. Лихорадка на фебрильных цифрах сохранялась в течение 1–3 суток, затем снижалась до нормальных или субфебрильных цифр при сохранении головной боли, рвоты, что являлось основанием для проведения люмбальной пункции и исследования СМЖ при поступлении больного в стационар. Основным направительным диагнозом данной группы больных стал – острая респираторная вирусная инфекция. При проведении люмбальной пункции ликворное давление было повышенным. Цвет ликвора не изменен. Цитоз ликвора от 20 до 30 клеток в 1 мкл, смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера. При исследовании ликвора в динамике (5–6 день заболевания) цитоз увеличивался в 2–5 раз, сохраняя нейтрофильно-лимфоцитарный характер. Средняя величина показателя цитоза в данный период составляла  $132,7 \pm 30,5$  клеток в 1 мкл. Клинически на фоне увеличения цитоза нарастали симптомы интоксикации и неврологическая симптоматика (головная боль, рвота). Заболевание носило волнообразный характер, пролонгируя сроки санации ликвора и длительность нахождения больного в стационаре. Другим вариантом течения заболевания у данных больных стало быстрое исчезновение симптомов интоксикации и неврологической симптоматики при сохранении изменений в ликворе в виде небольших показателей цитоза (до 30 клеток в 1 мкл) в течение 3 и более недель при удовлетворительном самочувствии больного и отсутствии клинических признаков заболевания.

При изучении роли вируса «Астрахань-12» в этиологической структуре арбовирусной инфекционной патологии у 14 детей и 10 взрослых больных в иммуноферментном анализе верифицированы диагнозы: Астраханская арбовирусная инфекция (ААВИ). При этом из 14 больных детей у одного диагноз поставлен на основании выделения из крови антигена вируса и последующего обнаружения на 11 сутки от начала заболевания специфических антител в ИФА (IgM – 1 : 12800, IgG – 1 : 1600). У 13 больных диагноз ААВИ был поставлен на основании данных эпидемиологического анализа, клинических признаков и диагностического нарастания титров антител к вирусу «Астрахань-12» в динамике при исследовании парных сывороток крови.

Основными клиническими диагнозами у детей стали серозный менингит – 10 (71,4 %), острая респираторная вирусная инфекция, нейротоксикоз – 3 (21,4 %), вирусный гепатит недифференцированный – 1 (7,14 %). Заболевание ААВИ у детей начиналось остро, с повышения температуры до 38–39 °С, одновременно дети предъявляли жалобы на сильную головную боль, слабость, рвоту, не связанную с приемом пищи. В период разгара (на 2–3 день от начала заболевания) регистрировались менингеальные симптомы, катаральные явления в виде гиперемии ротоглотки. У части больных по-

являлись боли в животе, отмечались невыраженная желтуха и увеличение печени на 2–3,5 см. У больных с признаками серозного менингита при исследовании ликвора в первые дни от начала заболевания отмечалось следующее: отсутствие ликворной гипертензии, цвет ликвора не изменен, цитоз до 100 клеток в мкл, смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, белок в пределах нормы. В гемограмме – лейкопения  $3,5\text{--}4,5 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ до 10–15 мм/час. У больных с гепатоксическим синдромом в крови – биохимические признаки поражения печени. Течение заболевания ААВИ у выявленных больных детей благоприятное, заканчивалось полным выздоровлением, без остаточных явлений и осложнений. Длительность пребывания в стационаре –  $18,5 \pm 5,4$  дня. Установлено, что ААВИ может проявляться у детей минимум в виде двух клинических форм – менингеальной и катаральной с нейротоксикозом или гепатоксическим синдромом.

Клиническим примером менингеальной формы ААВИ может являться следующий случай.

Больная А., 14 лет, заболела остро. Заболевание началось с повышения температуры, до  $38,5^\circ\text{C}$ . На 2 день появилась головная боль, присоединилась рвота. При осмотре выявлен выраженный менингеальный синдром в виде ригидности мышц затылка, положительного верхнего симптома Брудзинского и гиперемии зева. В крови лейкопения  $4,1 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 10 мм/час. В спинномозговой жидкости цитоз 48 клеток в мкл смешанного характера: 70 % – нейтрофилы, 30 % – лимфоциты; белок ликвора – 0,33 %. При серологическом исследовании в ИФА на наличие антител к вирусу «Астрахань-12» в сыворотке крови (на 7 день заболевания) выявлены IgM-антитела в титре 1 : 200. При последующем исследовании сыворотки крови в динамике через 7 дней титр IgM-антител повысился до 1 : 6 400 и выявлены IgG-антитела в титре 1 : 400. На фоне интенсивной дезинтоксикационной и дегидратационной терапии через двое суток у больной достигнуто снижение температуры до  $37^\circ\text{C}$ , к 17 дню от начала заболевания наблюдалось полное клиническое выздоровление и санация ликвора.

Клинический пример катаральной формы ААВИ с гепатоксическим синдромом представлен ниже.

Больная Б., 11 лет, заболела остро. Госпитализирована на 2 день заболевания с жалобами на головную боль, боли в животе, рвоту. При осмотре выявлены катаральные изменения в зеве, слабовыраженная желтушность склер и кожных покровов, увеличение печени на 2 см. В крови лейкопения –  $4,7 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 25 мм/час, биохимические признаки поражения печени (АлАТ – 1,9 мккат/мл, АсАТ – 1,4 мккат/мл, ПТИ – 75 %, билирубин – 25,6 мкмоль/мл). Маркеры вирусных гепатитов А, В, С не обнаружены. В моче – соли желчных кислот, кал частично обесцвечен. Длительность изменений в моче – 10 дней. Основной клинический диагноз: вирусный гепатит недифференцированный. При ретроспективном исследовании сывороток крови больной Б. в ИФА на наличие антител к вирусу «Астрахань-12» в пробе на 7 день заболевания выявлены IgM – 1 : 1 600 и IgG – 1 : 200, в пробе на 14 день заболевания IgM – 1 : 25 600 и IgG – 1 : 3 200. Серологически верифицированный диагноз: ААВИ, катаральная форма с гепатоксическим синдромом.

Заболеваемость ААВИ у детей носила выраженный сезонный характер (12 (85,6 %) пациентов заболели с сентября по октябрь, 2 (14,3 %) человека – в июне) и совпадала с пиками активности синантропных комаров *Culex pipiens*.

Впервые были зарегистрированы 19 заболевших (9,8 % от общего числа обследованных), у которых в сыворотках крови обнаружены специфические IgM и IgG антитела к вирусу «913 = 64» и определена диагностическая динамика их титров. Заболеваемость носила выраженный сезонный характер: 12 (63,1%) человек заболели в сентябре, 3 (15,7%) пациента – в октябре, 4 (21,1%) человека – в июне.

Поскольку в литературе отсутствуют сведения о клинической картине заболевания, вызванного вирусом «913 = 64», было составлено ее подробное описание. Заболевание начиналось остро, с повышения температуры, которая уже к концу первых суток достигала фебрильных цифр  $38,5\text{--}40,0^\circ\text{C}$ . Одновременно больные предъявляли жалобы на сильную головную боль, слабость и рвоту, не связанную с приемом пищи. В период разгара (2–3 день заболевания) появлялись катаральные явления в виде гиперемии ротоглотки, менингеальные симптомы. У части больных отмечены боли в животе, невыраженная желтуха, увеличение печени на 1–1,5 см. Фебрилитет сохранялся в течение 4–7 дней, давая в последующем снижение до субфебрилитета, одновременно с этим уменьшались симптомы интоксикации. При исследовании ликвора у больных с признаками серозного менингита в первые 3 дня заболевания отмечалось отсутствие ликворной гипертензии, цитоз от 100 до 500 клеток в мкл, смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, белок ликвора в пределах нормы, цвет ликвора не изменен. В гемограмме лейкопения –  $4,5 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение СОЭ – 10–15 мм/час. Течение заболевания

у выявленных больных благоприятное, заканчивалось полным выздоровлением без остаточных явлений и осложнений. Длительность пребывания в стационаре  $15,0 \pm 4,2$  дня.

Арбовирусная инфекция, вызванная вирусом «913 = 64», видимо, может проявляться в виде трех клинических форм: менингеальной (серозный менингит), катаральной с нейротоксическим синдромом (ОРВИ, нейротоксикоз) и катаральной с гепатотоксическим синдромом (вирусный гепатит, острое лихорадочное заболевание с гепатотоксическим синдромом).

Примером менингеальной формы инфекции может служить следующий случай.

Больная С., 8 лет, госпитализирована на 3 день заболевания с диагнозом: вирусный менингит. Заболевание началось остро, отмечалось повышение температуры до  $39,5$  °С, головная боль, рвота. При осмотре выявлены: гиперемия зева, выраженный менингеальный синдром в виде ригидности мышц затылка, положительного – верхнего симптома Брудзинского, Кернига с обеих сторон, брюшные рефлексы ослаблены. В крови лейкоцитоз –  $14,2 \times 10^9$ /л, СОЭ – 18 мм/час. В СМЖ – цитоз 88 клеток смешанного характера (69 % нейтрофилов, 31 % лимфоцитов). При серологическом исследовании (в ИФА) в сыворотке крови на 5 день болезни не выявлены IgM-антитела ни к одному из 10 арбовирусов. На 10 сутки от начала заболевания в сыворотке крови обнаружены специфические иммуноглобулины к вирусу «913 = 64» (IgM – 1 : 1 600, IgG – 1 : 200). На фоне дезинтоксикационной и дегидратационной терапии достигнуто полное клиническое выздоровление и санация ликвора. Длительность пребывания в стационаре – 18 дней. Эпиданамнез: больная проживает в сельской местности, имеет постоянный контакт с сельскохозяйственными животными, отмечает большое количество комаров в доме. С лихорадящими больными людьми не контактировала. Источник инфекции и механизм заражения не установлен.

Клиническим примером катаральной формы инфекции с нейротоксикозом является следующий случай.

Больной Е., 8 лет. Заболевание началось с повышения температуры до  $39,5$  °С. На 2 сутки усилилась головная боль, общая слабость, присоединилась не связанная с приемом пищи рвота. При осмотре выявлены катаральные изменения в ротоглотке, менингеальные симптомы отсутствовали. В крови лейкопения –  $3,6 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/час, ликвор без патологии. Со стороны других органов и систем изменений не наблюдается. Основной клинический диагноз: ОРВИ, нейротоксикоз. На 4 сутки от начала заболевания в сыворотке крови выявлены IgM и IgG к вирусу «913 = 64» в титрах 1 : 400 и 1 : 100, соответственно. Повторное серологическое исследование не проводилось, так как больной выписан на 6 сутки в удовлетворительном состоянии. Эпиданамнез: контакт с лихорадящими больными отрицает, отмечает резкое увеличение комаров в квартире.

Катаральная форма заболевания с гепатотоксическим синдромом может быть представлена следующим наблюдением.

Больная И., 14 лет. Заболевание началось с повышения температуры до  $38$  °С. На 2 день присоединились головная боль, боли в животе, рвота. При осмотре выявлены катаральные явления в ротоглотке, желтушность склер, увеличение печени на 1,5 см. В крови лейкопения –  $5,3 \times 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/час, положительные печеночные пробы АлАТ, АсАТ. Маркеры вирусных гепатитов А, В и С при двукратном исследовании не обнаружены. В моче – желчные кислоты, кал обесцвечен. Клинический диагноз: недифференцированный вирусный гепатит. При серологическом исследовании сывороток крови больной на 6 сутки выявлены IgM антитела в титре 1 : 200 к вирусу «913 = 64», на 12 сутки титр специфических иммуноглобулинов возрос (IgM – 1 : 800, IgG – 1 : 400). В результате проведенной дезинтоксикационной, симптоматической и общеукрепляющей терапии достигнуто клиническое выздоровление. Длительность пребывания в стационаре – 21 день. Эпиданамнез: контакт с лихорадящими больными отрицает. С мая постоянно проживает на даче, отмечает обилие комаров и неизвестных ей кровососущих насекомых.

Кроме единичных случаев заболеваний, вызванных вирусом «913 = 64», удалось наблюдать групповой характер заболевания (два случая).

Больной Р., 11 лет, госпитализирован на 2 день заболевания. Его брат М., 10 лет, через 1 сутки с клиническим диагнозом: вирусный менингит. При серологическом исследовании первой сыворотки крови у больного Р. специфические антитела к арбовирусам не обнаружены, на 12 сутки были выявлены IgM и IgG-антитела к вирусу «913 = 64» в титрах 1 : 400, 1 : 200, соответственно. В первой сыворотке крови М., собранной на 3 день заболевания, выявлены специфические иммуноглобулины IgM к вирусу «913 = 64» в титре 1 : 1 600. Во второй сыворотке крови (12 день заболевания) уровень IgM остался прежним, появились иммуноглобулины IgG (титр 1 : 1 600). Исходя из полученных данных, можно предположить, что заражение произошло от общего источника. Однако различие в сро-

ках инфицирования, заражающей дозе, а возможно, и в функциональном состоянии иммунных систем детей, привели к тому, что у младшего брата клинические признаки заболевания возникли на одни сутки позже, чем у старшего и при более выраженном иммунном ответе. Различий в клинических проявлениях и тяжести течения заболеваний не отмечено. Эпиданамнез: контакт с лихорадящими больными, сельскохозяйственными животными, птицами и т.д. дети отрицают. Проживают в многоэтажном доме и отмечают резкое увеличение комаров в квартире в связи с осенним похолоданием. Источник инфекции – предположительно комары *C. pipiens*.

Кроме заболеваний, вызванных вирусом «913 = 64» среди детей, наблюдались случаи групповой заболеваемости среди взрослых. В лабораторию экологии и идентификации возбудителей природно-очаговых инфекций Астраханской противочумной станции обратилась семья М., состоящая из трех человек, с просьбой о серологическом обследовании на виды бактериальных и вирусных инфекций. Состав семьи М.: отец М.Р., 1949 года рождения, врач-хирург; мать М.С., 1950 года рождения, врач-лаборант; сын М.К., 1972 года рождения, врач-хирург. Исходя из специфики профессий, акцентировалось внимание на вирусных гепатитах. Однако многократные исследования на наличие маркеров этих инфекций дали отрицательный результат.

Больной М.Р. заболел остро. Заболевание началось 5 сентября с повышения температуры до 40 °С. В течение последующих суток нарастала интоксикация, появилась желтуха и признаки поражения печени. Госпитализирован в реанимационное отделение Областной инфекционной клинической больницы 17 сентября. Основными клиническими диагнозами стали: абсцесс печени?, вирусный гепатит А?, В?, С?, токсический гепатит?, Q-лихорадка. При неоднократных лабораторных исследованиях клинические диагнозы не были подтверждены. При исследовании сывороток крови на наличие антител к 10 арбовирусам выявлены IgM и IgG к вирусу «913 = 64». На 21 сутки от начала заболевания титр иммуноглобулинов М составил 1 : 3 200, иммуноглобулинов G 1 : 3200. Через полтора месяца от начала заболевания (19 октября 2000 г.) титры специфических антител были зарегистрированы на уровне IgM – 1 : 800, IgG – 1 : 1600.

Больная М.С. заболела остро 16 сентября. Заболевание началось с повышения температуры до 38° С. В последующие сутки появилась тошнота, рвота, боли в печени. Основные клинические диагнозы: вирусный гепатит А?, В?, С?, однако при серологических исследованиях маркеры вирусных гепатитов А, В, С не были обнаружены. В сыворотке крови на 21 день заболевания определены антитела к вирусу «913 = 64» (IgG – 1 : 6 400, IgM – 1 : 3 200). Через два месяца от начала заболевания титры антител снизились в 2 раза (IgG – 1 : 3 200, IgM – 1 : 1 600).

Больной М.К. заболел на две недели позже родителей – 1 октября. Заболевание началось с повышения температуры до 38,5° С. На основании жалоб на сильную головную боль и общую слабость, наличие катаральных явлений в ротоглотке и выраженных симптомов интоксикации амбулаторно был поставлен диагноз: ОРВИ, вирусный менингит. От госпитализации в инфекционный стационар отказался. Прошел курс интенсивной дезинтоксикационной терапии в амбулаторных условиях (на дому), в течение недели достигнуто клиническое выздоровление. При исследовании сывороток крови на 6 день от начала заболевания выявлены антитела к вирусу «913 = 64» (IgM – 1 : 400, IgG – 1 : 100). Через 1,5 месяца (19 ноября) титр специфических антител составил IgG – 1 : 800, IgM – 1 : 200. При эпидемиологическом обследовании очага установлено, что семья М. проживает в частном доме и содержит домашних животных – собаку, кошек, кур. Отмечают наличие мышей и крыс в подвальных помещениях. За неделю до начала заболевания (7 и 8 сентября) произошла массовая гибель молодняка среди кур. Часть больных птиц было решено утилизировать на корм собаке. Видимо, заражение больных М.Р. и М.С. произошло при вынужденном забое кур и обработке тушек птицы и, возможно, через аргасовых клещей. Во время пребывания родителей в стационаре кормлением выживших кур и сбором яиц занимался их сын М.К. Заражение этого больного могло произойти как от аргасовых клещей, так и от комаров, находящихся в курятнике. От проведения эпизоотологического обследования в очаге и дезинсекционных мероприятий семья М. отказалась. Утверждают, что среди соседей и лиц, посещавших их дом, больных острыми лихорадочными заболеваниями не зарегистрировано.

Таким образом, представленные результаты исследований свидетельствуют о том, что вирус «913 = 64» является важным этиологическим фактором сезонных вирусных менингитов и острых лихорадочных заболеваний у детей и взрослых в Астраханской области. Не исключено, что на территории области циркулируют два биовара вируса, один из которых обладает преимущественно гепатотоксическим действием, другой – нейротоксическим. Случаи групповой заболеваемости служат доказательством высокой потенциальной опасности вируса для реализации вспышечной и спорадической заболеваемости при наличии благоприятных факторов для его репродукции и распространения.

Наличие природного очага лихорадки Тягиня в Астраханской области установлено в 1960 г. при исследовании сывороток крови здоровых жителей в реакции нейтрализации. Оказалось, что частота обнаружения видоспецифических антител в дельтовых районах Астраханской области достигает 50 %, а в г. Астрахани – до 10 %.

На протяжении последних 20 лет заболеваемость лихорадкой Тягиня спорадическая, с четко выраженной сезонностью (май-сентябрь), регистрируется в основном у взрослых. У детей за последние 10 лет диагностировано только 3 случая заболевания.

Резервуарами вируса являются различные виды грызунов и некоторые крупные позвоночные животные. Вирус Тягиня изолирован из комаров рода *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*. Преимущественным переносчиком являются комары рода *Aedes* (*communis*, *vexans*, *caspicus*).

Клиника заболевания полиморфна: начало острое, лихорадка до 38–40 °С, катаральный синдром у всех больных (гиперемия ротоглотки, заложенность носа, сухой кашель), общемозговая симптоматика (54 % больных), менингеальные симптомы (26 % пациентов), энтерит (6 % больных) или сочетание приведенной выше симптоматики. Анализ клинической симптоматики позволил выделить следующие формы заболевания: гриппоподобную (катаральную с нейротоксикозом), серозный менингит, катаральную с экзантемой, катаральную с диареей.

Превалирующей клинической формой у взрослых являлись гриппоподобная до 60 % случаев, серозный менингит – 30 % наблюдений. У детей заболевание протекало только в форме серозного менингита. При серозных менингитах и менигоэнцефалитах течение заболевания характеризовалось острым началом, гипертермией, нарушениями сознания, психомоторным возбуждением, повышенной судорожной готовностью, подергиванием и судорогами различных групп мышц. Менингеальные симптомы были выражены умеренно или слабо. При тяжелых формах заболевания неврологическая симптоматика быстро прогрессировала до мозговой комы. Изменения ликвора характеризовались цитозом до  $146,5 \pm 48,7$  клеток в 1 мкл, лимфоцитарного или нейтрофильно-лимфоцитарного характера, с санацией его в течение 2–3 недель. В гемограмме при поступлении чаще лейкоцитоз до  $10,86 \pm 1,54 \times 10^9/\text{л}$  – в 77,9 % наблюдений. У 22,1 % больных количество лейкоцитов составило от 4,4 до  $7,6 \times 10^9/\text{л}$ .

Диагноз подтверждался иммуноферментным анализом с антигеном вируса лихорадки Тягиня и полимеразной цепной реакцией.

Средняя продолжительность заболевания при гриппоподобной форме составляет  $13,6 \pm 1,4$  дня, серозном менингите –  $18,7 \pm 2,4$  дня.

Представим клинический пример данного заболевания.

Больной А., 14 лет. Заболел остро – озноб, слабость, головная боль, повышение температуры тела до 39 °С. Госпитализирован на 3 день с жалобами на сильную головную боль, рвоту. При осмотре – состояние средней степени тяжести. Температура тела – 38,6 °С. Вялый, адинамичный. Умеренно выраженная ригидность мышц затылка, симптом Кернига слабо положительный, симптомы Брудзинского отрицательные. При люмбальной пункции давление СМЖ повышено. Жидкость прозрачная, цитоз 205 клеток в 1 мкл смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, затем лимфоцитарный (на 7 день заболевания). Количество белка, глюкозы и хлоридов СМЖ в пределах нормы. Нормализация показателей ликвора наблюдалась в конце 3 недели заболевания. В гемограмме при поступлении лейкоцитоз составлял до  $10,36 \times 10^9/\text{л}$ . В динамике – от  $4,4 \times 10^9/\text{л}$  до  $7,6 \times 10^9/\text{л}$ . Общая длительность заболевания – 23 дня.

**Заключение.** Анализируя результаты исследований клинического материала от больных лихорадочными сезонными заболеваниями и серозными менингитами, а также данные по заболеваемости арбовирусными инфекциями Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора по Астраханской области, можно сделать заключение о том, что в 2000–2011 гг. спектр эпидемиологически значимых арбовирусов представлен возбудителями лихорадки Западного Нила, вирусами «913 = 64» и «Астрахань-12», которые могут вызывать вспышечную заболеваемость. Вирус Тягиня в настоящее время является этиологическим фактором спорадической заболеваемости. Установлено, что заболеваемость арбовирусными инфекциями имеет значительный удельный вес в структуре общей инфекционной патологии в Астраханской области, характеризуется выраженной летне-осенней сезонностью, с равным распределением заболеваемости среди мужчин и женщин (преимущественно активного возраста) и детей. Впервые доказана роль вирусов «913 = 64» и «Астрахань-12» как этиологических факторов инфекционной заболеваемости у человека, описана клиническая картина болезни, установлено важное значение этих вирусов в краевой инфекционной патологии.

Клиническими особенностями арбовирусных менингитов у детей являются:

- диссоциация между выраженной ригидностью мышц затылка и симптомами Кернига и Брудзинского;
- наличие атипичных форм заболевания у 29 % больных;
- нейтрофильно-лимфоцитарный плеоцитоз, лейкоцитоз гемограммы на первой неделе заболевания, что создает трудности при постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики между вирусными и бактериальными менингитами.

### Список литературы

1. Волкова, Н. Н. Лихорадка Западного Нила в Узбекистане / Н. Н. Волкова, Э. И. Мусабаяев, В. А. Шерматов // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 26–29.
2. Гришанова, А. П. Серологическая диагностика арбовирусных инфекций в Астраханской области в 1999–2000 гг. / А. П. Гришанова, А. Р. Азарян, Т. Е. Инкина, А. И. Ковтунов, А. М. Бутенко, А. Ф. Джаркенов, А. В. Гненюк // Природно-очаговые особо опасные инфекции на Юге России их профилактика и лабораторная диагностика : сб. научн. тр. Астраханской противочумной станции. – Астрахань, 2001. – С. 313–315.
3. Жуков, К. В. Лихорадка Западного Нила в 2010 г. и ее эпидемиологические особенности в Волгоградской области / К. В. Жуков, С. С. Савченко, В. А. Антонов // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. (г. Москва 28–30 марта 2011). – М., 2011. – С. 132.
4. Красовская, Т. Ю. Изучение иммунной прослойки населения Саратовской области к вирусу Западного Нила в 2011–2012 гг. / Т. Ю. Красовская, С. А. Щербакова // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, приложение 1. – С. 216–217.
5. Львов, Д. К. Эпидемия менингоэнцефалита в Краснодарском крае и Волгоградской области, вызванная вирусом Западного Нила / Д. К. Львов, А. М. Бутенко, С. Я. Гайдамович // Вопросы вирусологии. – 1998. – № 1. – С. 37–38.
6. Львов, Д. К. Выделение вируса лихорадки Западного Нила от больных людей в период эпидемической вспышки в Волгоградской и Астраханской областях / Д. К. Львов, А. М. Бутенко, О. П. Вышемирский // Вопросы вирусологии. – 2002. – № 3. – С. 9–12.
7. Львов, Д. К. Лихорадка Западного Нила / Д. К. Львов // Вопросы вирусологии. – 2002. – № 2. – С. 4–10.
8. Львов, Д. К. Лихорадка Западного Нила / Д. К. Львов, В. Б. Писарев, В. А. Петров, Н. В. Григорьева. – Волгоград : Издатель, 2004. – 104 с.
9. Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации. Эпидемиологический надзор, диагностика, клиника, лечение и профилактика : методические рекомендации. – Волгоград : ВолГМУ, 2002. – 40 с.
10. Назарочкина, О. В. Клинико-диагностическое значение некоторых железосодержащих белков острой фазы и интерлейкина-10 при вирусных менингитах у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Назарочкина. – Волгоград, 2006. – 22 с.
11. Онищенко, Г. Г. Современные аспекты изучения лихорадки Западного Нила на юге России / Г. Г. Онищенко, В. А. Петров, Н. Г. Тихонов // Природно-очаговые инфекции в Нижнем Поволжье : сб. научн. тр.; под ред. Н. Г. Тихонова. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2000. – С. 152–58.
12. Путилина, Н. Г. Экологические аспекты мониторинга арбовирусных инфекций на Юге России за период 1990–2000 гг. / Н. Г. Путилина, С. В. Андросова, А. К. Рогаткин // Природно-очаговые особо опасные инфекции на юге России, их профилактика и лабораторная диагностика : сб. научн. тр. Астраханской противочумной станции. – Астрахань, 2001. – С. 139–142.
13. Петров, В. А. Лихорадка Западного Нила у детей : клинико-диагностические аспекты и вопросы лечения / В. А. Петров // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С. 152–158.
14. Петров, В. А. Лихорадка Западного Нила : возможно ли предотвратить эпидемию / В. А. Петров // Инфекционные болезни взрослых и детей. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики : мат-лы III межрегиональной конференции. – Астрахань : ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия», 2012. – С. 120–122.
15. Юшук, Н. Д. Заразные болезни человека / Н. Д. Юшук, Ю. Я. Венгерова, С. С. Кряжева. – М. : Медицина, 2009. – 261 с.

### References

1. Volkova N. N., Musabaev E. I., Wermatov V. A. Lihoradka Zapadnogo Nila v Uzbekistane [West Nile fever in Uzbekistan]. *Infektsionnye bolezni* [Inf. disease], 2012, vol. 10, no. 2, pp. 26–29.

2. Grishanova A. P., Azaryan A. R., Inkina T. E., Kovtunov A. I., Butenko A. M., Djarkenov A. F., Gnenyuk A. V. Serologicheskaya diagnostika arbovirusnyh infekcii v Astrahanskoi oblasti v 1999-2000 godah [Serological diagnosis of arbovirus infections in the Astrakhan region in 1999-2000]. *Prirodno-ochagovye osobo opasnye infekcii na Yuge Rossii ih profilaktika i laboratornaya diagnostika. Sbornik nauchnyh trudov Astrakhanskoy protivochumnoy stantsii*. [Natural focal particularly dangerous infections in the South of Russia and their prevention and laboratory diagnostics. Scientific collection works of the Astrakhan antiplague station.]. Astrakhan, 2001, pp. 313–315.
3. Jukov K. V., Savchenko S. S., Antonov V. A. Lihoradka Zapadnogo Nila v 2010 g. i ee epidemiologicheskie osobennosti v Volgogradskoi oblasti [West Nile fever in 2010 and epidemiological features in the Volgograd Region] *Materialy III Ejegodnogo Vserossiiskogo Kongressa po infekcionnym boleznyam* [Proceedings of the All-Russian III Congress infectious diseases]. Moscow, 2011, pp. 132.
4. Krasovskaya T. Y., Tsherbakova S. A. *Izuchenie immunnoi prosloiki naseleniya Saratovskoi oblasti k virusu Zapadnogo Nila v 2011-2012 godah* [Study of the immune stratum of the population of the Saratov region of West Nile virus in 2011-2012]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2013, vol. 11, appendix 1, pp. 216–217.
5. L'vov D. K., Butenko A. M., Gaidamovich S. Y. Epidemiya meningoencefalita v Krasnodarskom krae i Volgogradskoi oblasti, vyzvannaya virusom Zapadnogo Nila [Meningoencephalitis epidemic in Krasnodar and Volgograd region, caused by the West Nile virus]. *Voprosy virusologii* [Issues. virology], 1998, no. 1, pp. 37–38.
6. L'vov D. K., Butenko A. M., Vywemirskii O. P. Vydelenie virusa lihoradki Zapadnogo Nila ot bolnyh lyudei v period epidemicheskoi vspyvkii v Volgogradskoi i Astrahanskoi oblastyah [Isolation of West Nile virus from patients during the outbreak in the Volgograd and Astrakhan regions]. *Voprosy virusologii* [Issues. virology], 2002, no. 3, pp. 9–12.
7. L'vov D.K. Lihoradka Zapadnogo Nila [West Nile fever]// *Voprosy virusologii* [Issues. virology], 2002, no. 2, pp. 4–10.
8. L'vov D. K., Pisarev V. B., Petrov V. A., Grigoreva N. V. *Lihoradka Zapadnogo Nila* [West Nile fever]. Volgograd, Izdatel, 2004, 104 p.
9. *Meropriyatiya po bor'be s likhoradkoy Zapadnogo Nila na territorii Rossiyskoy Federatsii. Epidemiologicheskii nadzor, diagnostika, klinika, lechenie i profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii*. [Measures to combat West Nile fever in the territory of the Russian Federation. Surveillance, diagnosis, clinical, treatment and prevention. Metod. rek.]. Volgograd, Volgograd State Medical University, 2002, 40 p.
10. Nazarochkina O. V. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie nekotorykh zhelezosoderzhashchikh belkov ostroy fazy i interleukina-10 pri virusnykh meningitakh u detey. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [Clinical and diagnostic value of certain iron acute phase proteins and interleukin-10 in viral meningitis in children. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Volgograd, 2006, 22 p.
11. Onitshenko G. G., Petrov V. A., Tihonov N. G. Sovremennye aspekty izucheniya lihoradki Zapadnogo Nila na yuge Rossii [Modern aspects of the study of West Nile fever in the south of Russia]. *Prirodno-ochagovye infekcii v Nijnem Povol'je. Sbornik nauchnyh trudov*. [The natural focal infections in the Lower Volga. Scientific collection works]. Ed. N. G. Tihonov. Volgograd, Volgograd State Medical University, 2000, pp. 152–158.
12. Putilina N. G., Androsova S. V., Rogatkin A. K. Ekologicheskie aspekty monitoringa arbovirusnyh infekcii na Yuge Rossii za period of 1990–2000 g [Environmental monitoring aspects of arbovirus infections in southern Russia for the period 1990 2000]. *Prirodno-ochagovye osobo opasnye infekcii na yuge Rossii, ih profilaktika i laboratornaya diagnostika. Sbornik nauchnyh trudov Astrakhanskoy protivochumnoy stantsii* [Natural focal particularly dangerous infections in southern Russia, their prevention and laboratory diagnostics. Scientific collection works of the Astrakhan antiplague station]. Astrakhan, 2001, pp. 139–142.
13. Petrov V. A. Lihoradka Zapadnogo Nila u detei: kliniko-diagnosticheskie aspekty i voprosy lecheniya [West Nile fever in children: clinical and diagnostic aspects and treatment]. *Pediatrica* [Pediatrics], 2002, no. 5, pp. 152–158.
14. Petrov V. A. Lihoradka Zapadnogo Nila: vozmojno li predotvratit epidemiyu [West Nile fever: is it possible to prevent an epidemic]. *Materialy III mejregionalnoi konferencii «Infekcionnye bolezni vzroslyh i detei : Aktualnye voprosy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki»*. [Proceedings of the III Inter-Regional Conference “Infectious diseases of adults and children: Current issues of diagnosis, treatment and prevention”]. Astrakhan, 2012, pp. 120–122.
15. Yutshuk N. D., Vengerov U. A., Kryajeva S. S. *Zaraznye bolezni cheloveka* [Infectious human diseases]. M.: Medicina, 2009, 261 p.

## **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

*Лебедева Оксана Вячеславовна*, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : 8-905-362-19-00, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

*Черкасов Николай Степанович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 61-87-51, e-mail: kafedral@mail.ru.

В исследование включены 47 детей с массой тела при рождении от 600 до 1 500 г, сроком гестации от 25 до 32 недель с сформированной бронхолегочной дисплазией (БЛД), у 18 из них диагностирована тяжелая форма БЛД, у 29 – БЛД средней степени тяжести. Проанализированы ведущие перинатальные факторы риска и их значение для формирования тяжелой БЛД. Специальная программа обследования заключалась в определении сыровоточных уровней интерлейкинов (ИЛ)-1 $\alpha$  рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1РА), ИЛ-6 и ИЛ-10 на 3–7 сутки и на 3–4 неделе жизни твердофазным иммуноферментным методом. Установлено, что формирование тяжелой БЛД характерно для новорожденных с экстремально низкой массой тела, рожденных ранее 27 недели гестации. Тяжелые формы БЛД характеризуются выраженными сердечно-легочными нарушениями, развитием недостаточности кровообращения ( $p = 0,003$ ), ишемии миокарда ( $p = 0,007$ ), безуспешными попытками «уйти» от механической вентиляции ( $p < 0,001$ ), требуют длительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии ( $p < 0,001$ ) и стационаре ( $p < 0,001$ ), ассоциированы с тяжелыми неврологическими осложнениями ( $p = 0,002$ ), ретинопатией ( $p = 0,04$ ) и высокой летальностью (27,7 %). Сравнительная оценка показателей про- и противовоспалительных цитокинов, полученных на 3–7 сутки жизни у новорожденных с сформированной тяжелой БЛД, показала наибольшую информативность ИЛ-10. Увеличение его уровня  $\geq 50$  пг/мл на первой неделе жизни необходимо учитывать для прогнозирования тяжелой БЛД у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, факторы риска, новорожденные, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, цитокины.

## **CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF SEVERE BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT**

*Lebedeva Oksana V.*, Cand. Sci. (Med.), Doctoral Candidate, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-905-362-19-00, e-mail: agma@astranet.ru.

*Cherkasov Nikolai S.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 61-87-51, e-mail: kafedral@mail.ru.

The study included 47 children with birth weights of 600 to 1 500 g, gestational age from 25 to 32 weeks with formed bronchopulmonary dysplasia (BPD), 18 of the them were diagnosed with a severe form of BPD, 29 – with moderate severity. The article analyzes leading perinatal risk factors and their significance for the formation of severe BPD. Special screening program was to determine the serum levels of interleukin (IL)-1 $\alpha$ , interleukin – receptor antagonist of 1 (IL-1Ra), IL-6, and IL-10 on 3–7 days and 3–4 weeks using enzyme-linked immunosorbent assay technique. It has been found out that the formation of severe BPD is common for infants with extremely low birth weight born before 27 weeks of gestation. Severe forms of BPD are characterized by severe cardiopulmonary disorders, the development of circulatory failure ( $p = 0.003$ ), myocardial ischemia ( $p = 0.007$ ), unsuccessful attempts to «get away» from mechanical ventilation ( $p < 0.001$ ), require a long stay in the ICU ( $p < 0.001$ ) and hospital ( $p < 0.001$ ), associated with severe neurological complications ( $p = 0.002$ ) and retinopathy ( $p = 0.04$ ) and high mortality (27.7 %). Comparative evaluation of indicators of pro-and anti-inflammatory cytokines produced by 3–7 days of life in infants with formed severe BPD showed the most information value of IL-10. The increase of its level  $\geq 50$  pg/ml in the first week of life should be taken into account for predicting severe BPD in newborns with very low and extremely low birth weight.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, risk factors, newborns, very low birth weight, extremely low body weight, cytokines.

**Введение.** Согласно современным представлениям об этиопатогенезе и клинической картине бронхолегочной дисплазии (БЛД), ее «новая» или постсурфактантная форма, развивающаяся преимущественно у глубоко недоношенных новорожденных, характеризуется более благоприятным течением [3, 4, 14]. Однако у детей с крайней степенью незрелости, особенно при наличии ряда отягчающих факторов риска, возможно формирование и тяжелых форм. Именно они требуют колоссального вложения человеческих и материально-технических ресурсов, с одной стороны, и, несмотря на это, существенно нарушают качество жизни и приводят к ранней инвалидизации ребенка – с другой. По данным М. Laughon [13], дети, имеющие к 36 неделям постконцептуального возраста кислородозависимость и находящиеся на механической искусственной вентиляции легких (ИВЛ), к году имели нарушения в психомоторном развитии. Как правило, к моменту выписки из стационара большинство детей с тяжелой БЛД имеют несколько сопутствующих заболеваний, обусловленных перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС), органов зрения и слуха, других органов и систем [4]. На сегодняшний день формирование БЛД у глубоко недоношенных новорожденных связывают с нарушением развития легких вследствие действия большого количества пренатальных и постнатальных факторов на фоне незавершенности процессов альвеоло- и ангиогенеза [3, 7, 14]. От сроков и длительности воздействия того или иного этиопатогенетического фактора зависит степень тяжести респираторных нарушений. Считается, что пренатальное воспаление ассоциировано с высокой заболеваемостью и смертностью глубоко недоношенных новорожденных [10]. После рождения ведущее значение имеют кислородотерапия, баро- и валюмотравма легких. Ведение экзогенного сурфактанта, к сожалению, не всегда предотвращает формирование БЛД, особенно у детей с крайне незрелой дыхательной системой [4].

К настоящему времени в литературе накоплены многочисленные данные о различных биологических маркерах БЛД [6, 7]. Наиболее пристальное внимание исследователи отводят роли хронического воспаления с участием цитокинового каскада, поскольку именно у глубоко недоношенных новорожденных, особенно экстремально незрелых, отмечается наиболее выраженная воспалительная реакция на высокие концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. Существует все больше доказательств, что БЛД является результатом дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных механизмов [12, 14]. Ряд исследований свидетельствует о ведущей роли провоспалительных цитокинов [5, 14, 15] или недостаточной активности противовоспалительных [12]. В эксперименте доказаны протективные свойства рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1РА), обеспечивающего защиту незрелых легких в условиях агрессивного воздействия высоких концентраций кислорода, что предотвращало развитие хронического воспаления легочной ткани [8]. По другим сведениям избыточные противовоспалительные эффекты ИЛ-1РА и интерлейкина-10 (ИЛ-10) на первой неделе жизни у новорожденных с респираторными нарушениями нарушают естественную антибактериальную защиту легких и рассматриваются как ранние предикторы БЛД [9, 11]. В связи с этим изучение клинико-иммунологических аспектов тяжелой БЛД представляется особенно актуальным.

**Цель:** изучить клинические данные, показатели ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1РА, ИЛ-10 и установить их значение для формирования тяжелой БЛД у новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

**Материалы и методы исследования.** Было проведено проспективное исследование 194 новорожденными с массой тела от 600 до 1 500 г, гестационным возрастом от 25 до 32 недель, находившихся на лечении в ГБУЗ «Клинический родильный дом», ГБУЗ «Областной перинатальный центр», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Астрахани в период с 2009–2011 гг. Во всех случаях было получено информированное согласие матери на проведение обследования и лечения ребенка.

К концу неонатального периода 47 (19,5 %) детей сформировали БЛД, из них у 18 диагностирована тяжелая форма, у 29 – БЛД средней степени тяжести. Диагноз БЛД устанавливали в соответствии с критериями Российской классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [1]. Диагностику проводили на основании данных анамнеза, наличия потребности в дополнительном кислороде в возрасте 28 суток жизни, данных физикального обследования и характерных изменений на рентгенограммах органов грудной клетки. Проанализированы ведущие перинатальные факторы риска и их значение для формирования тяжелой БЛД у детей с ОНМТ и ЭНМТ. Специальная программа обследования заключалась в определении сывороточных уровней ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1РА, ИЛ-6 и ИЛ-10 на 3–7 сутки и на 3–4 неделе жизни твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин». Статистическую обработку данных проводили методами описательной статистики и корреляционного анализа с помощью пакета программ

Statistica 6.1, она была выражена в случае нормального распределения признаков в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для выявления статистической значимости различий использовался критерий Стьюдента ( $t$ ). В случае ненормального распределения данные представляли в виде медианы, 25–75 % квартилем; для выявления статистической значимости различий использовали непараметрический критерий –  $U$ -критерий Манна-Уитни – и коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . При всех статистических расчетах критический уровень ошибки  $p$  принимали равным 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В таблице 1 представлена сравнительная общеклиническая характеристика исследуемых групп новорожденных, из которой следует, что они представляют собой принципиально разные категории больных. В первую очередь, отмечается существенная разница в антропометрических показателях при рождении и гестационном возрасте ( $p < 0,001$ ). Тяжелую форму БЛД сформировали дети, рожденные ранее 27 недель гестации, весом менее 1 000 г и имевшие при рождении более низкую оценку по шкале Апгар ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1

**Сравнительная общеклиническая характеристика новорожденных ОНМТ и ЭНМТ в зависимости от тяжести БЛД**

Признаки ( $M \pm SD$ )	Тяжелая форма БЛД ( $n = 18$ )	БЛД средней степени тяжести ( $n = 29$ )	Значение, $p$
Масса тела, г	881,0 $\pm$ 212,0	1142 $\pm$ 231	< 0,001
Длина тела, см	33,6 $\pm$ 2,6	36,4 $\pm$ 3,3	< 0,001
Срок гестации, нед.	26,3 $\pm$ 1,3	28,8 $\pm$ 1,9	< 0,001
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, балл	3,1 $\pm$ 2,0	4,6 $\pm$ 1,8	< 0,001
на 5 мин, балл	4,3 $\pm$ 1,8	5,6 $\pm$ 1,6	< 0,001

Статистический анализ осложнений, возникающих в первые дни жизни, не выявил достоверных различий частоты их встречаемости в зависимости от степени тяжести БЛД (табл. 2). Для большинства новорожденных обеих групп характерным стало развитие респираторного дистресс-синдрома (РДС), инфекционных осложнений, анемии, и как следствие сохраняющейся к 7 дню жизни тяжелой дыхательной недостаточности (ДН) с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких. Введение искусственного сурфактанта не предотвращало формирование тяжелой БЛД. С профилактической или ранней терапевтической целью его получили 19 (65,5 %) детей с БЛД средней степени тяжести и 10 (55,5 %) – с БЛД тяжелой формы ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, осложненное течение раннего постнатального периода способствует формированию БЛД в целом, но не может прогнозировать степень тяжести респираторных нарушений в случае ее формирования. Однако для детей, рожденных ранее 27 недель гестации, перенесших асфиксию, подобный сценарий может быть предиктором тяжелой БЛД, поскольку ответная реакция на проводимую респираторную терапию и ожидаемый регресс дыхательных расстройств у данной категории пациентов зачастую бывают не выражены.

Таблица 2

**Осложнения периода ранней адаптации у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в зависимости от тяжести БЛД, (абс., (%))**

Осложнения	Тяжелая форма БЛД ( $n = 18$ )	БЛД средней степени тяжести ( $n = 29$ )	Значение, $p$
РДС умеренный	2 (11,1)	6 (20,7)	> 0,05
РДС тяжелый	16 (88,9)	23 (79,3)	> 0,05
Пневмония	13 (72,2)	17 (58,6)	> 0,05
Сепсис	5 (27,8)	3 (10,3)	> 0,05
Анемия	12 (66,6)	16 (55,2)	> 0,05
Геморрагический синдром	11 (61,1)	12 (41,4)	> 0,05
Потребность в ИВЛ к 7 суткам	16 (88,9)	25 (86,2)	> 0,05

При изучении уровней про- и противовоспалительных цитокинов выяснилось, что у детей с тяжелой БЛД на 1 неделе жизни был достоверно выше уровень ИЛ-10 ( $p = 0,01$ ) по сравнению с БЛД средней степени тяжести (табл. 3). Вероятно, это обусловлено более тяжелым течением воспалительного процесса в легких у детей с тяжелой формой БЛД. Ранее было доказано, что, в отличие от РДС,

у детей с пневмониями на 5–7 сутки жизни в сыворотке крови отмечалось увеличение уровня ИЛ-10 [2]. В связи с этим можно предположить, что значительное повышение на первой неделе жизни уровня ИЛ-10, с одной стороны, отражает тяжесть инфекционно-воспалительного процесса в легких, а с другой – может быть предиктором тяжелой БЛД. По имеющимся данным более чем у половины новорожденных, сформировавших тяжелую БЛД, уровень ИЛ-10 на 3–7 сутки жизни был  $\geq 50$  пг/мл. Связь повышения уровня ИЛ-10 ( $p < 0,01$ ) у новорожденных с респираторными нарушениями и формированием БЛД получена также в работе Hikino S. [9].

Таблица 3

**Уровни цитокинов на 3–7 сутки жизни у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в зависимости от тяжести БЛД**

Показатели, пг/мл	Тяжелая форма БЛД	БЛД средней степени тяжести	Значение, p
<b>ИЛ-1<math>\alpha</math></b>	n = 12	n = 28	> 0,05
Медиана	460	280	
25–75 % квартиль	300–510	230–660	
<b>ИЛ-1РА</b>	n = 12	n = 28	> 0,05
Медиана	800	550	
25–75 % квартиль	440–2630	320–850	
<b>ИЛ-6</b>	n = 12	n = 28	> 0,05
Медиана	17	18	
25–75 % квартиль	14–54	8–29	
<b>ИЛ-10</b>	n = 12	n = 28	<b>0,01</b>
Медиана	88	43	
25–75 % квартиль	50–210	36–54	

Проведенный на данном этапе корреляционный анализ Спирмена выявил у детей с БЛД средней степени тяжести по сравнению с тяжелой наличие прямой зависимости между уровнями ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1РА ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,03$ ), ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-10 ( $r = 0,8$ ;  $p = 0,01$ ), ИЛ-6 и ИЛ-10 ( $r = 0,8$ ;  $p = 0,01$ ), ИЛ-6 и ИЛ-1РА ( $r = 0,8$ ;  $p = 0,007$ ), ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-6 ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,0004$ ), ИЛ-1РА и ИЛ-10 ( $r = 0,7$ ;  $p = 0,07$ ). У детей с тяжелой БЛД на 1 неделе жизни выявлена отрицательная корреляция между уровнями ИЛ-1РА и ИЛ-10 ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,04$ ). Вероятно, наличие оптимальной корреляционной зависимости между уровнями про- и противовоспалительных цитокинов у детей с БЛД средней степени тяжести, в конечном итоге, обеспечивало и более благоприятный исход.

Достаточно неожиданными стали результаты, изученные в зависимости от степени тяжести БЛД на 3–4 неделе жизни. Полученные данные свидетельствовали о достоверно более низких уровнях ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1РА и ИЛ-10 у детей с тяжелой БЛД (табл. 4).

Таблица 4

**Уровни цитокинов на 3–4 неделе жизни у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в зависимости от тяжести БЛД**

Показатели, пг/мл	Тяжелая форма БЛД	БЛД средней степени тяжести	Значение, p
<b>ИЛ-1<math>\alpha</math></b>	n = 12	n = 28	< <b>0,001</b>
Медиана	90	240	
25–75 % квартиль	70–130	200–480	
<b>ИЛ-1РА</b>	n = 12	n = 28	<b>0,04</b>
Медиана	100	495	
25–75 % квартиль	100–230	380–700	
<b>ИЛ-6</b>	n = 12	n = 28	> 0,05
Медиана	12	14	
25–75 % квартиль	6–23	8–21	
<b>ИЛ-10</b>	n = 12	n = 28	<b>0,04</b>
Медиана	16	64	
25–75 % квартиль	15–56	42–77	

Данный факт можно объяснить наличием крайне тяжелой категории больных, у которых помимо БЛД и глубокой морфофункциональной незрелости к концу периода новорожденности наступал восстановительный период инфекционных осложнений, характеризующийся угнетением и истощением всех компенсаторных и адаптационных механизмов, в том числе и иммунных. Кроме того, анализ сопутствующей и взаимообусловленной с БЛД патологии показал достоверно более частое ее развитие у детей с БЛД тяжелой формы (табл. 5).

**Структура сочетанной патологии у детей с ОНМТ и ЭНМТ  
в зависимости от тяжести БЛД, (абс., (%))**

Диагноз	Тяжелая форма БЛД (n = 18)	БЛД средней степени тяжести (n = 29)	Значение, p
Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени	4 (22,2)	8 (27,6)	> 0,05
Перивентрикулярная лейкомаляция	3 (16,6)	3 (10,3)	> 0,05
Атрофия вещества головного мозга	9 (50,0)	2 (6,9)	<b>0,002</b>
Недостаточность кровообращения	14 (77,7)	9 (31,0)	<b>0,003</b>
Ишемическая нефропатия	7 (38,8)	6 (20,7)	> 0,05
Ишемия миокарда по данным ЭКГ	8 (44,4)	2 (6,9)	<b>0,007</b>
Постнатальная гипотрофия	10 (55,5)	10 (34,5)	> 0,05
Тяжелая анемия	9 (50,0)	9 (31,0)	> 0,05
Ретинопатия III–V степени	8 (44,4)	4 (13,8)	<b>0,04</b>

В клинической картине тяжелой БЛД на первый план выступали сердечно-легочные расстройства. Для большинства детей характерным было сохранение тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности. Помимо основных симптомов чаще отмечалось нарастание анемии, гипотрофии, ишемических изменений в миокарде и почках. Достоверно чаще в сочетании с тяжелой БЛД диагностировались ретинопатия III–V степени и гипоксически-ишемическая энцефалопатия с выраженными структурными изменениями на нейросонографии. Тяжелая сердечно-легочная недостаточность в 5 (27,7 %) случаях была причиной летального исхода. Патоморфологические изменения в легких заключались в распространенном интерстициальном и очаговом фиброзе, чередовании участков эмфиземы и ателектаза на фоне незрелости легочной ткани. Отмечались метаплазия эпителия трахеи и бронхов, утолщение стенок сосудов, кровоизлияния и явления гемосидероза. Вследствие редукции кровотока в легких развивалась легочная гипертензия и легочное сердце.

Таким образом, с одной стороны, тяжелое первичное повреждение незрелых легких вследствие ИВЛ и включения цитокинового механизма, с другой стороны, развитие ассоциированной с БЛД патологии, усугубляло имеющуюся клиническую ситуацию и способствовало дальнейшему нарастанию изменений в легких, продолжению ИВЛ и хронического воспаления. В итоге средняя продолжительность ИВЛ, пребывание в ОРИТ и стационаре у детей с тяжелой формой БЛД значительно превышали таковые при БЛД средней степени тяжести (табл. 6).

Таблица 6

**Средняя продолжительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и стационаре в зависимости от тяжести БЛД**

Длительность, дни (M ± SD)	Тяжелая форма БЛД (n = 18)	БЛД средней степени тяжести (n = 29)	Значение, p
ИВЛ	52 ± 35	23 ± 12	< 0,001
ОРИТ	67 ± 34	38 ± 12	< 0,001
Стационар	105 ± 24	67 ± 34	0,001

**Заключение.** Завершая анализ клинических и некоторых иммунологических факторов риска БЛД у глубоко недоношенных новорожденных, можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день в связи с применением препаратов искусственного сурфактанта и постоянным совершенствованием методов респираторной поддержки формирование тяжелой формы БЛД является прерогативой новорожденных с ЭНМТ, рожденных ранее 27 недель гестации. В ее структуре данная категория пациентов составила 88,8 %. Тяжелые формы БЛД характеризуются особенно выраженными сердечно-легочными нарушениями, развитием недостаточности кровообращения (p = 0,003), ишемии миокарда (p = 0,007), безуспешными попытками «уйти» от ИВЛ (p < 0,001), в связи с чем требуют длительного пребывания в ОРИТ (p < 0,001) и стационаре (p < 0,001), ассоциированы с тяжелыми неврологическими осложнениями (p = 0,002), нарушениями зрения (p = 0,04) и высокой летальностью (27,7 %). Сравнительная оценка показателей про- и противовоспалительных цитокинов, определяемых на 3–7 сутки жизни у новорожденных, сформировавших тяжелую БЛД, показала наибольшую информативность ИЛ-10. Увеличение его уровня ≥ 50 пг/мл на первой неделе жизни необходимо учитывать для прогнозирования тяжелой формы БЛД.

### Список литературы

1. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / сост. Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерничский. – М. : Российское респираторное общество, 2009. – 18 с.
2. Лебедева, О. В. Прогностическое значение цитокинов для оценки риска развития пневмоний у глубоко недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / О. В. Лебедева // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 1. – Р. 24–27.
3. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д. Ю. Овсянников // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – Р. 143–150.
4. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : руководство для практикующих врачей / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, И. В. Давыдовой. – М. : ПедиатрЪ, 2013. – 172 с.
5. Ambalavanan, N. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants / N. Ambalavanan, W. A. Carlo, C. T. D'Angio, S. A. McDonald, A. Das, D. Schendel, P. Thorsen, R. D. Higgins // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, № 4. – P. 1132–1141.
6. Bhandari, A. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari, V. Bhandari // Paediatr. Respir. Rev. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 173–179.
7. Chess, P. R. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / P. R. Chess, C. T. D'Angio, G. S. Pryhuber, W. M. Maniscalco // Semin. Perinatol. – 2006. – Vol. 30, № 4. – P. 171–178.
8. Johnson, B. H. A critical role for the IL-1 receptor in lung injury induced in neonatal rats by 60 % O<sub>2</sub> / B. H. Johnson, M. Yi, A. Masood, R. Belcastro, J. Li, S. Shek, C. Kantores, R. P. Jankov, A. K. Tanswell // Pediatr. Res. – 2009. – Vol. 66, № 3. – P. 260–265.
9. Hikino, S. Tracheal aspirate gene expression in preterm newborns and development of bronchopulmonary dysplasia / S. Hikino, S. Ohga, T. Kinjo, T. Kusuda, M. Ochiai, H. Inoue, S. Honjo, K. Ihara, K. Ohshima, T. Hara // Pediatr. Int. – 2012. – Vol. 54, № 2. – P. 208–214.
10. Hofer, N. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates / N. Hofer, R. Kothari, N. Morris, W. Müller, B. Resch // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 209, № 6. – P. 542.
11. Kakkera, D. K. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia / D. K. Kakkera, M. M Siddiq, L. A. Parton // Biol. Neonate. – 2005. – Vol. 87, № 2. – P. 82–90.
12. Köksal, N. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants / N. Köksal, B. Kayik, M. Çetinkaya, H. Özkan, F. Budak, S. Kiliç, Y. Canitez, B. Oral // Eur. Cytokine Netw. – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 29–35.
13. Laughon, M. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation / M. Laughon, M. T. O'Shea, E. N. Allred, C. Bose, K. Kuban, L. J. Van Marter, R. A. Ehrenkranz, A. Leviton // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124, № 2. – P. 637–648.
14. Mosca, F. BPD : old and new problems / F. Mosca, M. Colnaghi, M. Fumagalli // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2011. – Vol. 24, № 1. – P. 80–82.
15. Usuda, T. Interleukin-6 polymorphism and bronchopulmonary dysplasia risk in very low-birthweight infants / T. Usuda, T. Kobayashi, S. Sakakibara, A. Kobayashi, T. Kaneko, M. Wada, J. Onozuka, O. Numata, K. Torigoe, H. Yamazaki, T. Sato, Y. Nagayama, M. Uchiyama // Pediatr. Int. – 2012. – Vol. 54, № 4. – P. 471–475.

### References

1. *Klassifikacija kliničeskih form bronholegočnyh zbolevanij u detej* [Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children] Ed. Geppe N. A., Rozinova N. N., Volkov I. K., Mizernitsky Ju. L., Moscow, Rossijskoe respiratornoe obshestvo. [Russian Respiratory Society], 2009, 18 p.
2. Lebedeva O. V. Prognostičeskoe znachenie citokinov dlja ocenki riska razvitija pnevmonij u gluboko nedonoshennyh novorozhdennyh s respiratornym distress-sindromom [Prognostic value of cytokines to assess the risk of developing pneumonia in extremely premature infants with respiratory distress syndrome]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* [Pediatric Diagnostics], 2012, vol. 4, no.1, pp. 24-27.
3. Ovsjannikov D. Ju. Bronholegočnaja displazija: estestvennoe razvitie, ishody i kontrol' [Bronchopulmonary dysplasia: a natural development, outcomes and monitoring]. *Pediatrija* [Pediatrics], 2011, vol. 90, no. 1, pp. 143–150.
4. *Sovremennye podhody k profilaktike, diagnostike i lečeniju bronholegočnoj displazii. Rukovodstvo dlja praktikujushih vrachej* [Modern approaches to prevention, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Guidelines for clinicians]. Ed. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Davydova I. V. Moscow, Pediatr, 2013, 172 p.
5. Ambalavanan N., Carlo W. A., D'Angio C. T., McDonald S. A., Das A., Schendel D., Horsen T., Higgins R. D. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2009, vol. 123, no. 4, pp. 1132–1141.
6. Bhandari A., Bhandari V. Biomarkers in bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 173–179.
7. Chess P. R., D'Angio C. T. Pryhuber G. S., Maniscalco W. M. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.*, 2006, vol. 30, no. 4, pp. 171–178.

8. Johnson, B. H. Yi M., Masood A., Belcastro R., Li J., Shek S., Kantores C., Jankov R. P., Tanswell A. K. A critical role for the IL-1 receptor in lung injury induced in neonatal rats by 60% O<sub>2</sub>. *Pediatr. Res.*, 2009, vol. 66, no. 3, pp. 260–265.
9. Hikino S., Ohga S., Kinjo T., Kusuda T., Ochiai M., Inoue H, Honjo S., Ihara K., Ohshima K., Hara T. Tracheal aspirate gene expression in preterm newborns and development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Int.*, 2012, vol. 54, no 2, pp. 208–214.
10. Hofer N., Kothari R., Morris N., Мyller W., Resch B. The fetal inflammatory response syndrome is a risk factor for morbidity in preterm neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013, vol. 209, no. 6, p. 542.
11. Kakkera D. K., Siddiq M. M., Parton L. A. Interleukin-1 balance in the lungs of preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Biol. Neonate.*, 2005, vol. 87, no. 2, pp. 82–90.
12. Köksal N., Kayik B., Çetinkaya M., Özkan H., Budak F., Kiliç S., Canitez Y., Oral B. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur. Cytokine Netw.*, 2012, vol. 23, no. 2, pp. 29–35.
13. Laughon, M., O'Shea M. T., Allred E. N., Bose C., Kuban K., Van Marter L. J., Ehrenkranz R. A., Leviton A. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics*, 2009, vol. 124, no. 2. pp. 637–648.
14. Mosca, F. Colnaghi M., Fumagalli M. BPD: old and new problems. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 2011, vol. 24, no. 1, pp. 80–82.
15. Usuda T., Kobayashi T., Sakakibara S., Kobayashi A., Kaneko T., Wada M., Onozuka J., Numata O., Torigoe K., Yamazaki H., Sato T., Nagayama Y., Uchiyama M. Interleukin-6 polymorphism and bronchopulmonary dysplasia risk in very low-birthweight infants. *Pediatr. Int.*, 2012, vol. 54, no 4, pp. 471–475.

УДК 616.8-009.614

© Ж.Н. Саркулова, Ж.К. Сатенов, Х.И. Кудабоева, 2014

### **МОНИТОРИНГ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ В АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*Саркулова Жанслу Нукиновна*, доктор медицинских наук, руководитель кафедры скорой неотложной медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии с нейрохирургией, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел. : (7132) 56-74-29, e-mail: slu2008@mail.ru.

*Сатенов Жусупбек Куанышевич*, ассистент кафедры скорой неотложной медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии с нейрохирургией, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел. : (7132) 56-74-29, e-mail: Satenovnurzhan@mail.ru.

*Кудабоева Хатима Ильясовна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел. : 8-777-618-64-51, e-mail: hatima\_aktobe@mail.ru.

Приведены результаты исследования функционального состояния вегетативного гомеостаза больных, подвергающихся оперативным вмешательствам. Своевременный мониторинг вегетативной дисфункции позволяет осуществлять ранний прогностический контроль за функциональным и компенсаторным состоянием пациента во время операции и анестезии.

**Ключевые слова:** гомеостаз больных, кардиоинтервалография, вегетативная нервная система.

### **MONITORING OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS OF THE PATIENTS IN THE PRACTICE OF ANESTHESIOLOGY**

*Sarkulova Zhanslu N.*, Dr. Sci. (Med.), West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, 68 Maresieva St., Aktobe, 030019, Republic of Kazakhstan, tel: (7132) 56-74-29, e-mail: slu2008@mail.ru.

*Satenov Zhusupbek K.*, Assistant, West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, 68 Maresieva St., Aktobe, 030019, Republic of Kazakhstan, tel: (7132) 56-74-29, e-mail: Satenovnurzhan@mail.ru.

**Kudabaeva Khatima I.**, Cand. Sci. (Med.), West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, 68 Maresieva St., Aktobe, 030019, Republic of Kazakhstan, tel: 8-777-618-64-51, e-mail: hatima\_aktobe@mail.ru.

The results of investigation of functional condition in vegetative homeostasis patients have undergone to operative intervention are represented. Modern monitoring of vegetative dysfunction allows to make early prognostic control in functional and compensatory condition of the patient during operation and anesthesiology.

**Key words:** homeostasis of the patients, cardiointervalography, vegetative nervous system.

**Введение.** Важнейшей задачей врача анестезиолога-реаниматолога является предотвращение развития нарушений постоянства внутренней среды организма, вызываемых различными стрессорными воздействиями. Особенно остро эта проблема стоит в практике гнойной хирургии брюшной полости, при повторных хирургических вмешательствах – операциях типа релапаротомии, лапаросанации. Необходимость проведения неоднократных и в то же время активных хирургических вмешательств обуславливают у данной категории больных высокую степень операционно-анестезиологического риска. В этих условиях комплекс отрицательных эффектов операции и анестезии могут привести к срыву компенсаторных возможностей и адаптивных резервов гомеостатического баланса организма. Однако регистрация расстройств гомеостаза, их динамический контроль в клинических условиях являются сложной задачей.

По данным Г.А. Шифрина (2001), Л.А. Fleisher (2002), патологическим нарушениям гомеостаза, связанным с недостаточной защитой от повреждающих воздействий по времени, предшествуют изменения вегетативного баланса, о которых позволяет судить анализ ритма сердца. Постоянная регистрация этих изменений позволяет своевременно контролировать и в самом раннем периоде осуществлять их коррекцию [6, 8].

**Цель:** оценить возможности своевременной диагностики вегетативной дисфункции под влиянием операционного стресса, опережающей клинико-функциональные проявления нарушений гомеостаза, для ранней коррекции данных нарушений.

**Материалы и методы исследования.** Изучение вариабельности кардиоинтервалов проведено у 57 больных, прооперированных по поводу перитонита различной этиологии. Им было проведено 121 лапаросанаций под комбинированной кетаминовой анестезией. Возраст больных – от 15 до 78 лет. Мужчин – 32 человека, женщин – 25 пациенток. На различных этапах анестезии (I – премедикация, II – вводная анестезия, III – наиболее травматичный этап оперативного вмешательства, IV – окончание операции, V – экстубация и перевод пациента в отделение) изучали следующие статистические показатели кардиоинтервалографии: мода (Mo) – наиболее часто встречающаяся длительность кардиоинтервала (в физиологическом смысле – это наиболее вероятный уровень функционирования сердечно-сосудистой системы, характеризует гуморальный канал регуляции ритма сердца), амплитуда моды (АМо) (с физиологической точки зрения характеризует состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), его высокие цифры свидетельствуют о преобладании симпатических влияний на регуляцию ритма). Изучали вариационный размах интервалов (Хх), характеризующий уровень активности парасимпатического звена ВНС и индекс напряжения (ИН) – величину, отражающая степень централизации процессов регулирования ритма сердца, а также напряженность регуляторных систем организма [1].

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическими методами.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В предоперационном периоде состояние вегетативного гомеостаза характеризовалось преобладанием тонуса преимущественно симпатического отдела ВНС: при Mo –  $0,620 \pm 0,02$  с, АМо –  $89,2 \pm 1,3$  % и Хх –  $0,070 \pm 0,02$  с ИН регуляторных систем составляет  $1037,2 \pm 76,8$  усл. ед. (при ЧСС –  $95,5 \pm 4,2$  уд./мин) (табл.).

Таблица

**Динамика показателей состояния вегетативного гомеостаза на этапах анестезии**

Показатели	Этапы исследований				
	I	II	III	IV	V
Mo, с	$0,620 \pm 0,02$	$0,551 \pm 0,01^*$	$0,502 \pm 0,03^*$	$0,611 \pm 0,01$	$0,598 \pm 0,04$
АМо, %	$89,2 \pm 1,3$	$93,8 \pm 1,6$	$97,7 \pm 1,2^*$	$97,4 \pm 2,3^*$	$98,0 \pm 1,0^*$
Хх, с	$0,070 \pm 0,02$	$0,063 \pm 0,03$	$0,056 \pm 0,02$	$0,064 \pm 0,004$	$0,062 \pm 0,01$
ИН, усл. ед.	$1037,2 \pm 76,8^*$	$1359,4 \pm 81,8^*$	$1744,6 \pm 100,9^*$	$1248,7 \pm 104,5$	$1324,3 \pm 101,0$

Примечание: \* –  $p < 0,05$

На этапе вводной анестезии при умеренной стимуляции гемодинамики отмечалась стимуляция и вегетативного статуса, в основном его симпатического отдела: на фоне увеличения АМо до  $93,8 \pm 1,6$  % Мо снижается до  $0,551 \pm 0,01$  с ( $p < 0,05$ ), вариационный размах – до  $0,063 \pm 0,03$  с, что привело к повышению ИН на этом этапе анестезии до  $1359,4 \pm 81,8$  усл. ед. ( $p < 0,05$ ) (ЧСС –  $98,7 \pm 4,0$  уд./мин). Полученные данные на этапе введения индукционных доз анестетиков можно связать с эффектом «наркотического стресса» [2, 3]. На этапах максимальной травматичности операции показатели, характеризующие состояние вегетативной нервной системы, отражали дальнейшую стимуляцию симпатического звена с достоверным повышением ИН на 68,2 %, что соответствовало ЧСС –  $101,3 \pm 2,1$  уд./мин. К концу лапароскопии и постепенного выведения больного из анестезии динамика показателей отражала снижение тонуса симпатического и умеренную активацию парасимпатического отделов вегетативного гомеостаза. Снижение АМо при нарастании Мо и вариационного размаха обусловили снижение ИН (ЧСС –  $99,5 \pm 3,2$  уд./мин). По-видимому, снижение активности тонуса симпатического звена гомеостаза на этом этапе (окончание оперативного вмешательства) была обусловлена уменьшением потока ноцицептивной импульсации из брюшной полости, а уменьшение при этом глубины нейровегетативной блокады приводило к некоторой активизации парасимпатического отдела вегетативного гомеостаза. Одновременно такая динамика параметров кардиоинтервалографии свидетельствовала о мобилизации адаптивных систем организма с достаточными его компенсаторными возможностями [4, 5, 7]. Установлено, что хотя ИН вегетативной функции больного в постсанационном периоде и превышает исходный уровень на 27,6 %, но по сравнению с этапом выраженной хирургической агрессии (III этап) он значительно снизился – на 24,1 %. Это свидетельствовало о том, что у большинства больных, несмотря на симпатическую активность, организм сохраняет свои компенсаторные возможности и находится в активном состоянии без признаков стрессовой реакции, на что указывала положительная динамика исследуемых показателей.

При сравнительном анализе полученных данных можно сделать следующие **выводы**:

1. Мониторинг вегетативного гомеостаза позволяет своевременно оценить эффективность операционно-анестезиологической защиты больных при проведении оперативного вмешательства, а также прогнозировать возможные осложнения и заранее предусмотреть меры их профилактики.

2. На основании изучения и установления динамики показателей функционального состояния вегетативной функции организма у больных в гнойной хирургии органов брюшной полости рекомендуется эффективный и безопасный вид анестезии в виде комбинированной кетаминовой анестезии.

### Список литературы

1. Баевский, Р. М. Математический анализ изменения сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
2. Михайлова, Э. Ф. Кардиоинтервалографическая оценка состояния вегетативной нервной системы во время операций с применением регионарной и общей анестезии / Э. Ф. Михайлова, А. М. Антонов // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, № 3. – С. 353–356.
3. Смекалов, А. С. Вариационная кардиоинтервалометрия как компонент нейрофизиологического мониторинга / А. С. Смекалов // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 4. – С. 8–11.
4. Анастаси, А. Дифференциальная психология / А. Анастаси; пер. с англ. – М. : Апрель Пресс; Эксмо-Пресс, 2001. – 752 с.
5. Науменко, В. А. Роль технологии психологической манипуляции в предоперационной подготовке при анестезиологическом обеспечении плановых малых гинекологических операций в амбулаторной практике / В. А. Науменко // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 1 (48). – С. 154–157.
6. Шифрин, Г. А. Организация и стандартизация интенсивной терапии и обезболивания / Г. А. Шифрин. – Запорожье : Запоріжжя, 2001. – 80 с.
7. Fast, J. Body Language / J. Fast; ed. M. Evans. – Lemhen, Maryland : The Rowman Little field Group Ins., 2001. – 170 p.
8. Fleisher, L. A. Preoperative evaluation of the patient with hypertension / L. A. Fleisher // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 16. – P. 2043–2046.

### References

1. Baevskii R. M. *Matematicheskij analiz izmenenija serdechnogo ritma pri stresse* [Alternatively the analysis of changes in heart rhythm under stress.]. Moscow, Nauka, 1984, 221 p.
2. Mikhailov E. F., Antonov A. M. *Kardiointervalograficheskaja ocenka sostojanija vegetativnoj nervnoj sistemy vo vremja operacij s primeneniem regionalnoj i obshhej anestezii* [Cardiointervalography assessment of the state of the vegetative nervous system during operations with the use of regional and General anesthesia.]. *Kazan Medical journal*, 2011, vol. 92, no. 3, pp. 353–356.

3. Smekalov A. S. Variacionnaja kardiointervalometrija, kak komponent nefrofiziologicheskogo monitoringa [Ariational cardiointervalography, as a component of neurophysiological monitoring.]. *Anesthesiology and Reanimatology*, 2003, no. 4, pp. 8–11.
4. Anastasi A. *Differencial'naja psihologija* [Differentiated psychology (translated from the English)]. Moscow, Aprel' Press; Jeksmo-Press, 2001, 752 p.
5. Naumenko V. A. Rol' tehnologii psihologicheskoy manipuljicii v predoperacionnoj podgotovke pri anesteziologicheskom obespechenii planovyh malyh ginekologicheskikh operacij v ambulatornoj praktike [All technology psychological manipulation in the preoperative preparation at anaesthetics providing small planned gynecological operations in outpatient practice.]. *Medicine of urgent conditions*, 2013, no. 1 (48), pp. 154–157.
6. Shifrin G. A. *Organizatsiya standartizatsiya intensivnoy tearpii i obezbolivaniya* [Urgency and standardization of intensive care and pain relief.]. Zaporizhia, Zaporizhia, 2001, 80 p.
7. Fast J. *Body Language*. Ed. M. Evans. Lemhen, Maryland, The Rowman Little field Group Ins., 2001, 170 p.
8. Fleisher L. A. Preoperative evaluation of the patient with hypertension. *JAMA*, 2002, vol. 287, no. 16, pp. 2043–2046.

УДК 616.12-008.318

© М.Г. Шурдумова, 2014

### **ЭКГ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ В ВЫБОРЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

*Шурдумова Марьяна Газалиевна*, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Кабардино-Балкарская Республика, 360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173, тел. : 8-928-701-55-01, e-mail: bsk@kbsu.ru.

Изучена прогностическая значимость ЭКГ высокого разрешения у больных сахарным диабетом, получавших моноприл и небиволол. Обследовано 138 больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией и 60 больных сахарным диабетом без артериальной гипертензии путем анализа поздних потенциалов желудочков, проведен сравнительный анализ с больными, получавшими моноприл и небилет. Выявлена прямая корреляция между поздними потенциалами желудочков и желудочковыми экстрасистолами высоких градаций, а также их достоверный регресс после лечения моноприлом и небивололом. Выяснено, что препаратами выбора для больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией и высоким риском желудочковых тахикардий являются ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) моноприл и  $\beta$ -блокатор небилет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ЭКГ высокого разрешения, антигипертензивная терапия.

### **SIGNAL-AVERAGED ELECTROCARDIOGRAPHY IN SELECTING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

*Shurdumova Maryana G.*, Cand. Sci. (Med.), Senior Teacher, Kabardino-Balkarian State University n. a. H.M. Berbekov, 173 Chernyshevsky St., Nalchik, 360004, Russia, Kabardino-Balkar Republic, tel: 8-928-701-55-01, e-mail: bsk@kbsu.ru.

The prognostic value of signal-averaged electrocardiography in patients with diabetes mellitus (DM) treated with monopril and nebulolol was studied. 138 patients with hypertension and 60 patients with DM without arterial hypertension using analysis of late ventricular potential were compared. The correlation between late ventricular data and ventricular extrasystoles was marked, and significant reduction of them after treatment with monopril and of high grade III–V nebulolola were observed. The drugs of choice in hypertensive patients with diabetes mellitus and high risk of ventricular tachy-arrhythmia may be inhibitor angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-inhibitor) monopril and Beta-Blocker nebulolol.

**Key words:** diabetes mellitus, signal-averaged electrocardiography, antihypertensive therapy.

**Введение.** Своевременный прогноз внезапной смерти (ВС) остается одной из актуальных проблем кардиологии. Согласно данным Фрамингемского исследования, а также исследованиям Nurses Health Study, выявлено, что сахарный диабет ассоциирован с почти четырехкратным повышением риска ВС. Среди причин ВС ведущее место занимают фатальные желудочковые аритмии (ЖА), в основе которых лежит электрическая нестабильность сердца (ЭНС) [2]. В последние годы в клинической практике для стратификации больных с высоким риском ВС все более широкое применение находят неинвазивные методы диагностики ЭНС, такие, как ЭКГ высокого разрешения [2, 5].

Прогностическая значимость этих методов в отношении риска ЖА и ВС исследована при различной сердечно-сосудистой патологии [4, 7]. Однако состояние ЭНС при артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД) остается недостаточно изученным.

В связи с этим **целью** настоящего исследования явилось изучение прогностической значимости ЭКГ высокого разрешения в отношении риска ЖА у больных с СД и влияние на ее параметры ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) моноприла и  $\beta$ -блокатора небилета.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 198 больных: первая группа – 138 больных СД с АГ (41 мужчина и 97 женщин, средний возраст:  $57,1 \pm 0,9$  лет); вторая – 60 больных СД без АГ (26 мужчин и 34 женщины,  $47,6 \pm 1,7$  лет), которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Городской клинической больницы № 1 г. Нальчика. Критериями диагностики СД были гликемия натощак в капиллярной крови  $\geq 6,7$  ммоль/л, в плазме венозной крови  $\geq 7,8$  ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л (ВОЗ, 1996). Критериями диагностики АГ были цифры систолического артериального давления (САД) более 130 мм рт.ст., диастолического артериального давления ДАД – более 85 мм рт.ст.

Критериями исключения из группы обследуемых были наличие ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, злокачественной АГ, изолированной систолической АГ, хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатий, пороков сердца, постоянной формы мерцательной аритмии, блокад ножек пучка Гиса, дыхательной, печеночной, почечной недостаточности, неврологической патологии. Обследованная группа больных не получала лекарственных препаратов, которые могли бы влиять на электрокардиографические показатели. В качестве гипогликемической терапии больные получали препараты инсулина, сульфонилмочевины. Обследовались больные, не получавшие антигипертензивную терапию в течение двух предшествующих недель. В «отмывочный период» допускалось использование короткодействующих препаратов.

Всем больным, кроме общеклинического обследования, проводилось суточное мониторирование ЭКГ («Кардиотехника 4000», «ИНКАРТ», Россия) с полной цифровой суточной записью ЭКГ в трех отведениях (V4, Y, V6). ЭКГ высокого разрешения («KARDi», «МКС», Россия) регистрировалась в трех ортогональных отведениях X, Y, Z. Усреднение 200–300 кардиоциклов осуществлялось по зубцу Q. Критерием обнаружения поздних потенциалов желудочков (ППЖ) считалось наличие не менее двух из трех измененных показателей: продолжительности QRSf  $> 120$  мс, продолжительности LAS 40  $> 40$  мс, амплитуды RMS 40  $< 20$  мкВ.

В составе первой группы были выделены подгруппы: 30 больных, получавших фозиноприл («Моноприл», фирма «Bristol – Myers Squibb» (США)) в дозе 5–20 мг в сутки; 25 больных, получавших небиволол («Небилет», фирма «Berlin – Chemie AG/Menarini Group» (Германия)) в дозе 2,5–10 мг в сутки. Также обследованы 26 больных, составивших контрольную группу. Все препараты назначались однократно в сутки, дозы титровались под контролем ЧСС, АД, субъективных ощущений больного. Все электрокардиографические исследования проводились до лечения и на 25–28 день лечения.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и их стандартных ошибок ( $M \pm m$ ). Достоверность различий между группами определялась с помощью непарного теста Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков оценивалась с помощью критерия Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для оценки сопряженности процессов использовался корреляционный анализ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как видно из таблицы 1, у больных СД и АГ как частота обнаружения желудочковых экстрасистол высоких градаций (ЖЭ ВГ), так и их средняя частота в сутки существенно выше, чем у больных СД без АГ.

**Частота обнаружения и среднее количество желудочковых нарушений ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом**

Экстрасистолы	Количество больных и процент (n, %)		Средняя частота нарушений ритма в сутки (M ± m)	
	СД и АГ	СД	СД и АГ	СД
Одиночные ЖЭ	63 (45,6 %)*	17 (28 %)	38,7 ± 6,2*	35,6 ± 1,6
Частые ЖЭ	3 (2,2 %)*	0	0,3 ± 0,1*	0
Полиопные ЖЭ	10 (7,3 %)*	8 (13,3 %)	3,45 ± 1,9*	1,9 ± 1,1
Парные ЖЭ	25 (18,1 %)*	6 (10 %)	5,7 ± 1,2*	2,02 ± 0,9
Групповые ЖЭ	3 (2,2 %)*	0	0,3 ± 0,2*	0
Ранние ЖЭ	7(5,1 %)	3 (5 %)	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе больных СД

С целью изучения прогностической значимости показателей ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) в отношении ЖЭ ВГ проведено их сравнение в группах с и без ЖЭ ВГ. Как видно из таблицы 2, при АГ у больных СД с ЖЭ ВГ значения продолжительности фильтрованного комплекса QRS (QRSf) ( $125,9 \pm 5,5$  мс), длительности конечного интервала фильтрованного комплекса QRS с амплитудой менее 40 мкВ (LAS 40) ( $50,44 \pm 5,8$  мс) достоверно выше, а среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS (RMS 40) ( $11,2 \pm 2,4$  мкВ) ниже таковых в сравнении с больными без ЖЭ ВГ.

По данным E.G. Vester и соавторов (1992), ППЖ при АГ тесно связаны с выявлением спонтанной и индуцированной желудочковой тахикардии (ЖТ). Так, при проведении ЭКГ ВР у 61 больного АГ, ППЖ выявлены у 10 %, а ЖТ – у 21 %. При этом частота регистрации ЖТ во время программированной электрокардиостимуляции составила 30 % [9].

Таблица 2

**Показатели ЭКГ ВР у больных СД с и без АГ в зависимости от наличия желудочковых экстрасистол высоких градаций (M ± m)**

Показатели ЭКГ ВР	СД и АГ		СД	
	ЖЭ ВГ +	ЖЭ ВГ –	ЖЭ ВГ +	ЖЭ ВГ –
QRSf, мс	125,9 ± 5,5*	87,4 ± 1,8	106,5 ± 6,9	88,2 ± 2,3
LAS 40, мс	50,44 ± 5,8*	28,1 ± 1,2	42,7 ± 5,4	31,6 ± 1,6
RMS 40, мкВ	11,2 ± 2,4*	60,0 ± 5,2	18,9 ± 4,9	68,0 ± 6,5
Количество больных, n	29	109	5	55

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к группе больных без ЖЭ ВГ; QRSf – длительность фильтрованного комплекса QRS; LAS 40 – длительность конечного интервала фильтрованного комплекса QRS с амплитудой менее 40 мкВ; RMS 40 – среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS; ЖЭ ВГ+ – наличие желудочковых экстрасистол высоких градаций; ЖЭ ВГ- – отсутствие желудочковых экстрасистол высоких градаций

Анализ корреляционной взаимосвязи между показателями ЭНС выявил, что у больных СД и АГ между параметрами ЭКГ ВР и ЖЭ ВГ существует корреляционная связь (табл. 3).

Таблица 3

**Коррелятивные связи между показателями ЭКГ высокого разрешения и суточного количества желудочковых экстрасистол высоких градаций у больных сахарным диабетом с АГ и больных сахарным диабетом без АГ (коэффициент корреляции, r)**

Показатель	ЖЭ ВГ	
	СД и АГ	СД
QRS f, мс	0,38*	0,19
LAS 40, мс	0,27*	0,04
RMS 40, мс	-0,25*	-0,02

Примечание: \* –  $p < 0,05$

Прогноз состояния ЭНС является ключевым при анализе аритмогенных механизмов ВС, прогнозировании развития потенциально опасных и угрожающих жизни аритмий. Согласно существующей на сегодняшний день точке зрения, электрическая нестабильность миокарда имеет многофакторную природу. С помощью метода ЭКГ ВР стало возможным выявление низкоамплитудной фрагментированной электрической активности в конце комплекса QRS – поздних потенциалов желудочков, являющихся маркером патологоанатомического субстрата re-entry.

Эти изменения, возможно, обусловлены тем, что наличие АГ связано с повышением активности симпатико-адреналовой системы (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гемодинамической перегрузкой миокарда желудочков, более ранним развитием гипертрофии левого желудочка, изменением архитектоники миокарда через изменение структуры всех его элементов – миокардиоцитов, интерстиция, сосудов с образованием участков фиброза, региональной гипоксии, неравномерной иннервации. Все эти изменения приводят к появлению гетерогенности и замедлению проведения возбуждения, лежащего в основе наиболее частого механизма ЖТ – re-entry, маркером которого являются ППЖ [1, 7].

Полученные результаты свидетельствуют о значимости показателей ЭКГ ВР в оценке риска желудочковых нарушений ритма сердца по механизму re-entry у больных СД и АГ, а также отражают более выраженные изменения структуры миокарда у больных СД при наличии АГ.

В динамике на фоне антигипертензивной терапии обнаружено снижение желудочковой эктопической активности. Выявлено существенное снижение количества одиночных (на 33 %), парных (на 38,9 %) и групповых (на 50 %) желудочковых экстрасистол у больных, получавших небилет, в сравнении с динамикой количества желудочковых экстрасистол в группе, получавших моноприл.

Как видно из таблицы 4, моноприл и небилет привели к достоверному снижению количества больных с поздними потенциалами желудочков.

Таблица 4

**Влияние антигипертензивной терапии на частоту выявления поздних потенциалов желудочков у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом**

Препарат	До лечения, n (%)	После лечения, n (%)
Моноприл	7 (23,3 %)	2 (16,6 %)*
Небилет	5 (20 %)	2 (8 %)*
Контрольная группа	6 (23,1 %)	5 (19,2 %)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к предыдущему обследованию

Целевой уровень АД довольно низок – 130/80 мм рт. ст. В связи с этим большинство пациентов должно получать комбинированную терапию. Препаратами выбора для лечения АГ у больных СД являются ингибиторы АПФ. С чем лучше их комбинировать? Если у больного также есть ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, то – с  $\beta$ -блокаторами [6].

$\beta$ -блокаторы с осторожностью назначаются при СД, так как препараты этой группы маскируют симптомы гипогликемии. Вместе с тем, по данным United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), не обнаружено различий в числе или выраженности эпизодов гипогликемии между группами, получавшими избирательный  $\beta_1$ -адреноблокатор (атенолол) и ингибитор АПФ (каптоприл) [3, 6, 8].

Учитывая результаты данного исследования можно сделать вывод о том, что выявление ППЖ может являться еще одним показанием для комбинирования ингибиторов АПФ с  $\beta$ -блокаторами при лечении АГ у больных СД.

**Выводы:**

1. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом ассоциируется с увеличением электрической нестабильности миокарда.
2. Применение ЭКГ высокого разрешения повышает возможность выявления пациентов с высоким риском жизнеопасных желудочковых нарушений ритма сердца и внезапной смерти.
3. Предпочтительными антигипертензивными препаратами у больных СД с АГ и ППЖ являются ингибитор АПФ моноприл и селективный  $\beta$ -блокатор небилет.

**Список литературы**

1. Бокерия, Л. А. Электрофизиологическая негомогенность миокарда у больных с желудочковыми нарушениями ритма различного генеза / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, Т. М. Полякова // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 2. – С. 22–25.
2. Иванов, Г. Г. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти / Г. Г. Иванов, А. С. Сметнев, А. Л. Сыркин, В. Е. Дворников, С. Р. Гиляровский, А. Э. Радзевич // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 12. – С. 64–73.
3. Кукес, В. Г.  $\beta$ -блокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом : противопоказание или препараты выбора? / В. Г. Кукес, О. Д. Остроумова, А. М. Батутина, А. А. Зыкова // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 10. – С. 446–449.
4. Легконогов, А. В. Результаты и перспективы изучения поздних потенциалов желудочков / А. В. Легконогов // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 10. – С. 57–65.

5. Потапова, Н. П. Современные неинвазивные методы оценки и прогнозирования развития потенциально опасных и угрожающих жизни аритмий, состояние проблемы и перспективы развития / Н. П. Потапова, Г. Г. Иванов, Н. А. Буланова // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 2. – С. 70–75.
6. Потешкина, Н. Г. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете / Н. Г. Потешкина, Е. Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 9. – С. 565–567.
7. Джанашия, П. Х. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией / П. Х. Джанашия, П. А. Могутова, Н. Г. Потешкина, М. С. Аракелян // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 10–13.
8. Andrei, M. J. Sudden death: ACE inhibitors and beta-blockers / M. J. Andrei // Basic Res. Cardiol. – 2000. – Vol. 95, Suppl. 1. – P. 137–140.
9. Vester, E. G. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension / E. G. Vester, S. Kuhls, J. Ochiulet-Vester, M. Vogt, B. E. Strauer // Eur. Heart J. – 1992. – Vol. 13. – P. 70–81.

### References

1. Bokeriya L. A., Golukhova E. Z., Polyakova T. M. Elektrofiziologicheskaja negomogenost miokarda u bol'nyh s zheludochkovymi narushenijami ritma razlichnogo geneza [Electrophysiological inhomogeneity of the myocardium in patients with ventricular arrhythmias of various origins]. *Kardiologija* [Cardiology], 1997, vol. 37, no. 2, pp. 22–25.
2. Ivanov G. G., Smetnev A. S., Syrkin A. L., Dvornikov V. E., Gilyarovskiy S. R., Radzevich A. E. Osnovnye mehanizmy, principy prognoza i profilaktiki vnezapnoj serdechnoj smerti [Basic mechanisms, principles of prognosis and prevention of sudden cardiac death]. *Kardiologija* [Cardiology], 1998, vol. 38, no. 12, pp. 64–73.
3. Kukes V. G., Ostroumova O. D., Batutina A. M., Zyкова A. A.  $\beta$ -blokatory v lechenii arterial'noj gipertenzii u bol'nyh s saharnym diabetom: protivopokazanie ili preparaty vybora? [ $\beta$ -blockers in the hypertension treatment in patients with diabetes mellitus: a counterindication or drugs of choice]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian medical journal], 2002, vol. 10, no. 10, pp. 446–449.
4. Legkonogov A. V. Rezul'taty i perspektivy izuchenija pozdnih potencialov zheludochkov [The study of late ventricular potentials: results and perspectives]. *Kardiologija* [Cardiology], 1997, vol. 37, no. 10, pp. 57–65.
5. Potapova N. P., Ivanov G. G., Bulanova N. A. Sovremennye neinvazivnye metody ocenki i prognozirovanija razvitija potencial'no opasnyh i ugrozhajushhij zhidni aritmij, sostojanie problemy i perspektivy razvitija [Modern non-invasive methods for assessing and forecasting the development of potentially dangerous and life-threatening arrhythmias, state of a problem and prospects]. *Kardiologija* [Cardiology], 1997, vol. 37, no. 2, pp. 70–75.
6. Poteshkina N. G., Mirina E. Yu. Lechenie arterial'noj gipertenzii pri saharnom diabete [Treatment of hypertension in patients with diabetes]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian medical journal], 2010, vol. 18, no. 9, pp. 565–567.
7. Dzhanaشيya P. H., Mogutova P. A., Poteshkina N. G., Arakelyan M. C. Remodelirovanie serdca i ego rol' v formirovanii aritmij u bol'nyh saharnym diabetom tipa 2 i arterial'noj gipertoniej [Remodeling of the heart and its role in the formation of arrhythmias in patients with type 2 diabetes and hypertension]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2008, no. 6, pp. 10–13.
8. Andrei M. J. Sudden death: ACE inhibitors and beta-blockers. *Basic Res. Cardiol.*, 2000, vol. 95, Suppl. 1, pp. 137–140.
9. Vester E. G., Kuhls S., Ochiulet-Vester J., Vogt M., Strauer B. E. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur. Heart J.*, 1992, vol. 13, pp. 70–81.

## НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.8-091.93

© Н.В. Ткачева, И.В. Сопрунова, В.В. Белопасов, О.Н. Казьмирчук, Ж.М. Цоцонава, 2014

### ЛЕЙКОДИСТРОФИЯ КРАББЕ (НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ)

**Ткачева Наталья Владимировна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: tka4eva.natali@gmail.com.

**Сопрунова Ирина Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-генетик, ГБУЗ АО «Центр планирования семьи», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Красная Набережная, д. 43, тел. : (8512) 61-28-84, e-mail: irinkagen16@yahoo.com.

**Белопасов Владимир Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Казьмирчук Ольга Николаевна**, заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница № 2», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Ихтиологическая, д. 1, тел. : (8512) 31-76-16, e-mail: dgkb2@astrakhan.ru.

**Цоцонава Жужуна Мурмановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: tsotsonava02@yandex.ru.

Представлены собственные наблюдения и данные литературы об эпидемиологии, этиологии, патогенезе развития глобоидно-клеточной дистрофии, методах диагностики лейкодистрофии Краббе. Данное заболевание встречается 1 на 100 000 новорожденных. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Прогноз при лейкодистрофии Краббе неблагоприятный. Возможна пренатальная диагностика.

**Ключевые слова:** лейкодистрофия Краббе, дети, диагностика, лечение.

### KRABBE DISEASE (CASE REPORT)

**Tkacheva Natalya V.**, Cand. Sci. (Med.), assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: tka4eva.natali@gmail.com.

**Soprunova Irina V.**, Cand. Sci. (Med.), geneticist, Family Planning Center, 43 Krasnaya Naberezhnaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 61-28-84, e-mail: irinkagen16@yahoo.com.

**Belopasov Vladimir V.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Kazmirchuk Olga N.**, Head of Department, Children's Clinical Hospital No 2, 1 Ikhtologicheskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 31-76-16, e-mail: dgkb2@astrakhan.ru

**Tsotsonava Zhuzhuna M.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: tsotsonava02@yandex.ru.

The article presents our own observation and modern literature data on the epidemiology, etiology and pathogenesis of globoid cell dystrophy, diagnostic methods for globoid cell leukodystrophy. The disease occurs in 1 in 100,000 newborns. It has autosomal recessive type of inheritance. The prognosis for Krabbe disease is unfavorable. Prenatal diagnosis is possible.

**Key words:** Krabbe disease, children, diagnosis, treatment.

Глобоидно-клеточная лейкодистрофия (globoid cell leukodystrophy) или болезнь Краббе относится к редкому, дегенеративному заболеванию, впервые описанному в 1908 г. R. Beneke. Расстройство названо в честь датского невролога Кнуда Гаралдсенса Краббе (Knud Haraldsen Krabbe), который выделил и описал симптомы заболевания, характерными патоморфологическими признаками которого являются гибель олигодендроцитов, полная утрата миелина, реактивный астроцитарный

глиоз и инфильтрация «глобоидных клеток» [1, 4].

С учетом локализации нарушения метаболизма, развития цитотоксического эффекта в пределах конкретного компартмента клетки данный тип патологии отнесен к лизосомным болезням накопления (гликофинголипидозам), группе лейкодистрофий [6]. Клинические проявления отличаются разнообразием, поэтому часто на ранних стадиях заболевания возникающие неврологические расстройства расцениваются врачами как вариант детского церебрального паралича [2, 6].

Болезнь Краббе (БК) встречается примерно у 1 на 100 000 новорожденных. Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Развитие лейкодистрофии обусловлено дефицитом фермента галактозилцерамидазы, вызванном мутациями в гене GALC, расположенном на 14 хромосоме (14 q21-q31). Реже причиной заболевания является генетический дефект saposin-A (in vivo активаторный белок галактозилцерамидазы), связанный с мутациями в гене просапозина (PSAP), он картирован на 10q22.1 [3]. Синтез галактоцерамида и психозина (галактозилсфингозин) ограничивается активно миелинизирующимися клетками, поэтому патологический процесс не начинается до активного периода миелинизации. При болезни Краббе аномальное накопление психозина достигает токсического для клеточного метаболизма уровня. Это ведет к быстрому и почти полному исчезновению олигодендроцитов. Психозин является также потенциальным индуктором апоптоза, как и С6 церамид. Гибель клеток ведет к дальнейшему разрушению уже сформированного миелина, что способствует накоплению галактозилцерамида. С другой стороны, миелинизация прекращается на очень ранних стадиях развития из-за практически полной утраты олигодендроцитов. Тесное взаимодействие двух патогенетических механизмов объясняют наиболее важные фенотипические проявления при болезни Краббе [7, 9].

Имеются данные об участии в патогенезе заболевания основного комплекса гистосовместимости и других механизмов, инициирующих воспалительный процесс, что подтверждается активацией цитокинового каскада, положительным воздействием на течение заболевания половых гормонов [8].

В настоящее время выделяют младенческую, позднюю младенческую, юношескую и взрослую формы заболевания [5, 6]. Их диагностика даже для опытного невролога представляет сложную задачу. В качестве иллюстрации приведем клиническое наблюдение.

Ребенок К., 6 лет, от первой беременности, срочных родов. Брак неродственный. Имеет младшую сестру 2 лет, она здорова. Вес при рождении – 3700,0 г, рост 52 см, по Апгар 8/8 баллов. Росла и развивалась по возрасту. С 5 лет появились жалобы на ограничение движений в правой руке, на слабость в ногах, нарушение походки – стала часто спотыкаться.

*Соматический статус.* Ребенок правильного телосложения. Кожные покровы смуглые, слизистые оболочки розовые. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Границы сердца соответствуют возрастной норме. Тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений 124 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

*Неврологический статус.* Ребенок понимает обращенную речь. Инструкции выполняет. Навыки опрятности привиты. Бульбарных нарушений нет. Зрачки D = S, горизонтальный нистагм при крайних отведениях. Реакции зрачков на свет (прямая и содружественная) вызываются. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, преимущественно в нижних конечностях и в правой верхней конечности. Сухожильные рефлексы высокие D > S, с расширением рефлексогенных зон, синкинезиями. Ограничено тыльное сгибание стоп, больше справа. Рефлекс Якобсон-Ласка с двух сторон, спонтанный рефлекс Бабинского с двух сторон. В позе Ромберга покачивается. Отмечается интенция с двух сторон, больше справа при выполнении точных проб. Походка спастическая.

Ребенку было проведено обследование. Общеклинические, лабораторные анализы без патологии. ЭКГ – ритм синусовый правильный. Электроэнцефалография – альфа ритм отсутствует. Локальной и пароксизмальной активности не выявлено. Функциональные пробы дополнительной информации не несут.

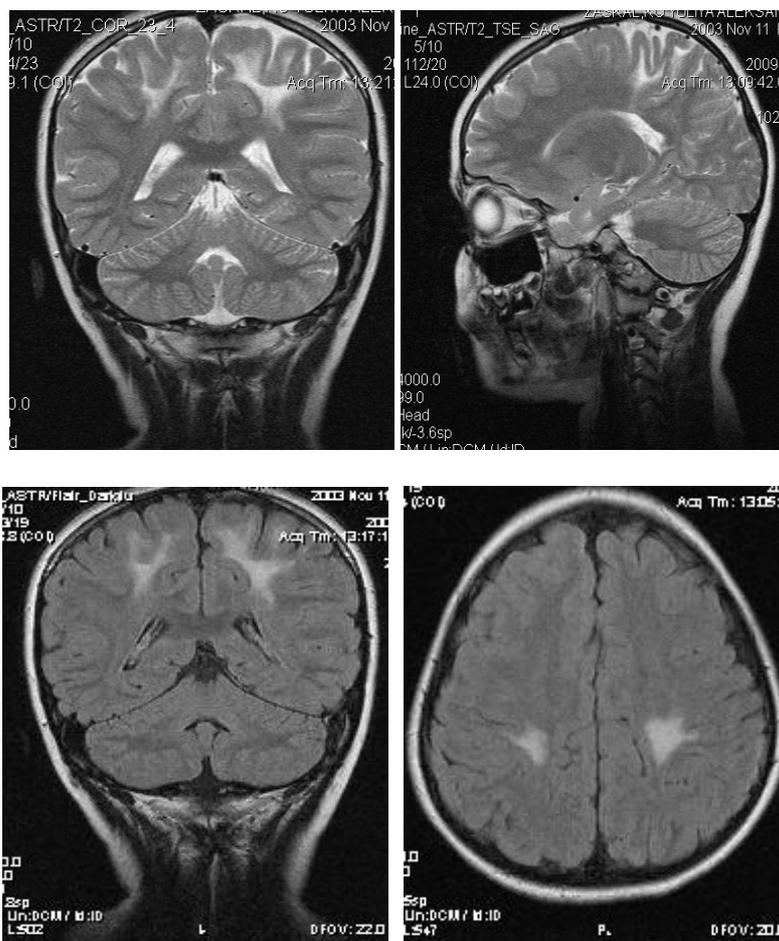
*MPT головного мозга.* В верхней трети прецентральных извилин, в меньшей степени в рядом расположенных участках постцентральных извилин визуализируются патологические зоны с четкими неровными контурами, повышенной интенсивности сигнала на T2, Flair и средней на T1 томограммах. По сигнальным характеристикам выявлены изменения, характерные для демиелинизации. Большая степень поражения структур головного мозга отмечается в левом полушарии. Патологический процесс охватывает субкортикальное белое вещество, распространяется каудально до перивентрикулярных отделов тел боковых желудочков. Ниже описанных патологических участков, в проекции средней трети заднего бедра внутренней капсулы с распространением по ходу кортикоспинальных

трактов, вплоть до уровня продолговатого мозга, определяются явления вторичной аксональной дегенерации. Кора прецентральной и постцентральной извилин в проекции пораженных участков истончена (до 2–3 мм). Прослеживается локальное расширение борозд парацентральных долек и прилежащего субарахноидального пространства. Отмечается легкое истончение корпуса мозолистого тела в задних отделах. Срединные структуры не смещены. Гиппокампы симметричны. Желудочки обычной формы и размеров. Зрительные нервы симметричны, ретробульбарное пространство свободно. Селлярная область, гипофиз не изменены. Структуры задней черепной ямки, видимые черепно-мозговые нервы (ЧМН), краниоспинальный переход без особенностей.

*Заключение.* Поражение белого вещества, глиозно-атрофические изменения в лобно-теменных областях полушарий мозга (рис. 1).

Окулистом выявлена фоновая ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Психиатр отмечает легкие когнитивные нарушения: концентрация внимания, объем памяти, темп психической деятельности снижены; выполнение операции обобщения, сравнения, исключения соответственно возрасту; причинно-следственные связи выводит ошибочно; интерпретирует метафоры в буквальном смысле; владеет необходимыми для поступления в школу навыками.



**Рис. 1.** МРТ головного мозга при лейкодистрофии Краббе

С учетом полученных данных клинического обследования и нейровизуализации высказано предположение о наличии у ребенка поздней младенческой формы лейкодистрофии.

Генетиком рекомендовано обследование в медико-генетической лаборатории г. Москвы. Молекулярно-генетическим методом обнаружена частая мутация в гене *GALC*, что характерно для лейкодистрофии Краббе.

К сожалению, прогноз при данном заболевании неблагоприятный. К уже имеющимся симптомам присоединяются зрительные, мозжечковые нарушения, нарастает мышечный тонус, слабость в конечностях до тетраплегии, когнитивный дефицит достигает степени деменции. Лечение симптоматическое, на ранних стадиях можно рекомендовать трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Для предупреждения рождения второго ребенка с аналогичным заболеванием проводится прена-

тальная диагностика (исследование фермента галактоцереброзидазы в клетках амниотической жидкости и ворсин хориона).

### Список литературы

1. Белоусова, Е. Д. Наследственные болезни обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности / Е. Д. Белоусова, М. Ю. Никанорова, Е. А. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 12–19.
2. Михайлова, С. В. Случай лейкодистрофии Канавана-Ван Богарта-Бертранда / С. В. Михайлова, Е. Ю. Захарова, А. М. Букина, Е. С. Ильина, А. Я. Покровская, И. Д. Федонюк, Р. Ц. Бембеева, А. С. Петрухин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – № 4. – С. 50–54.
3. Михайлова, С. В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков : диагностика и подходы к лечению / С. В. Михайлова, Е. Ю. Захарова, А. С. Петрухин. – М. : Литтерра, 2011. – 352 с.
4. Темин, П. А. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей / П. А. Темин, Л. З. Казанцева. – М. : Медицина, 2001. – 432 с.
5. Феничел, Дж. М. Педиатрическая неврология : основы клинической диагностики : пер. с англ. / Дж. М. Феничел. – М. : Медицина, 2004. – 640 с.
6. Холин, А. В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы / А. В. Холин. – СПб. : Гиппократ, 2000. – 192 с.
7. Okada, S. A case of late variant form of infantile Krabbe disease with a partial deficiency of galactocerebrosidase / S. Okada, T. Kato, H. Tanaka, K. Takada, Y. Aramitsu // Brain Dev. – 1988. – Vol. 10, № 1. – P. 45–46.
8. Suzuki Kunihiko Evolving perspective of the pathogenesis of globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease) / Kunihiko Suzuki // Proc. Japan Acad. – 2003. – № 1. – P. 1–8.
9. Wenger, D. A. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy) : diagnostic and clinical implications / D. A. Wenger, M. A. Rafi, P. Luzi // Hum. Mutat. – 1997. – Vol. 10, № 4. – P. 268–279.

### References

1. Belousova E. D., Nikanorova M. Yu., Nikolaeva E. A. Nasledstvennyye bolezni obmena veshhestv, proyavlyajushiesja v periode novorozhdenosti [Hereditary metabolic diseases, manifested in the neonatal period]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2000, no. 6, pp. 12–19.
2. Mikhaylova S. V., Zakharova E. Yu., Bukina A. M., Ilyina E. S., Pokrovskaya A. Ya., Fedonyuk I. D., Bembeeva R. Ts., Petrukhin A. S. Sluchaj lejkodistrofii Kanavana-Van Bogarta-Bertranda [The case of Canavan-Van Bogaert-Bertrand disease]. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* [Korsakoff's Journal of Neuropathology and Psychiatry], 2004, no. 4, pp. 50–54.
3. Mikhaylova S. V., Zakharova E. Yu., Petrukhin A. S. *Nejrometabolicheskie zabolevanija u detej i podrostkov: diagnostika i podhody k lecheniju* [Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches]. Moscow, Litterra, 2011, 352 p.
4. Temin P. A., Kazantseva L. Z. *Nasledstvennyye narushenija nervno-psihicheskogo razvitija detej* [Hereditary disorders of mental development of children]. Moscow, Medicina, 2001, 432 p.
5. Fenichel, G. M. *Pediatricheskaja nevrologija: Osnovy klinicheskoy diagnostiki* [Pediatric Neurology: Basics of clinical diagnosis]. Moscow, Medicina, 2004, 640p.
6. Holin, A. V. *Magnitno-rezonansnaja tomografija pri zabolevanijah central'noj nervnoj sistemy* [Magnetic resonance imaging in diseases of the central nervous system]. St. Petersburg, Gippokrat, 2000, 192 p.
7. Okada S. A., Kato T., Tanaka H., Takada K., Aramitsu Y. A case of late variant form of infantile Krabbe disease with a partial deficiency of galactocerebrosidase. *Brain Dev*, 1988, vol. 10, no. 1, pp. 45–46
8. Suzuki Kunihiko Evolving perspective of the pathogenesis of globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). *Proc. Japan Acad*, 2003, no 1, pp. 1–8.
9. Wenger D. A., Rafi M. A., Luzi P. Molecular genetics of Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): diagnostic and clinical implications. *Hum. Mutat.*, 1997, vol. 10, no 4, pp. 268–279.

## **ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ «АСТРАХАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»**

«Астраханский медицинский журнал» публикует научные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы по всем разделам медицины. Статьи всех авторов публикуются бесплатно. Периодичность издания – 4 номера в год.

При предоставлении статьи в редакцию «Астраханского медицинского журнала» авторам необходимо строго соблюдать следующие правила.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.  
2. Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также на электронном носителе. Текст печатается в формате А4 через 1 интервал (шрифт Times New Roman) с шириной полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

3. На первой странице одного экземпляра рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием автора, ответственного за контакты с редакцией (его фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

4. На первой странице рукописи указываются сопроводительные сведения: 1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края); 2) название статьи (по центру, заглавными буквами, размер шрифта 11); 3) имя, отчество, фамилия автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11).

5. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи.

6. Далее следует перевод на английский язык данных, указанных в пунктах 4 и 5, в той же последовательности.

7. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11. Возможна публикация на английском языке. Материал оригинальных статей должен включать в себя разделы: введение, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение. Объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, а объем обзорных статей – 16 страниц, включая таблицы, рисунки и список цитируемой литературы (не менее 20 названий – для оригинальных работ и не менее 30 названий – для обзоров). Все сокращения слов и аббревиатуры, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. Общепринятые сокращения должны приводиться в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – в соответствии с рекомендациями ИЮПАК. В статье должно быть использовано минимальное количество таблиц (обязательно с заголовками), графиков, рисунков или фотографий с подрисуночными подписями. Графики и диаграммы должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph». Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть представлены через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

8. После основного текста статьи должен следовать список литературы (размер шрифта 10), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственные русскому языкам, затем – иностранные. Для статей в списке необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название статьи, название журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов и название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22]. Список литературы должен быть современным и всесторонне отражать текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса.

### **Примеры оформления литературы.**

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева и др. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

9. Далее следует список литературы (References), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, название русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

#### **Примеры оформления списка литературы в латинице (References).**

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. Funkcional'nye proby v kardiologii [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bljejk P. G. Sovremennye predstavlenija ob anemii pri pochechnoj nedostatochnosti [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologija i dializ [Nephrology and dialysis]*, 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinhasov B. B. Sposob opredelenija biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti starenija [The way of definition of man's biological age and senility speed]. RF Patent, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostej studentov v adaptacii k uchebnoj dejatel'nosti. Avtoreferat dissertacii kandidata biologicheskikh nauk [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araujo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vjazovaja I. P., Timofeeva N. V. Issledovanie detoksicirujushhej funkcii pečeni po vosstanovlennomu glutatyonu krovi u detej s razlichnoj somaticheskoj patologiej [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnyh trudov Astrahanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii [Collection of scientific works of the Astrakhan state medical academy]*, 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov, E. V. Voprosy organizacii statisticheskogo ucheta dejatel'nosti uchrezhdenij zdavoohranenija po okazaniju jekstrennoj medicinskoj pomoshhi naseleniju [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population.]. *Materialy nauchno-prakticheskoi konferencii «Zdorov'e naselenija v sovremennyh uslovijah» [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]*. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** Prikaz Ministerstva zdavoohranenija i social'nogo razvitija RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii jepidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovanija naselenija Rossijskoj Federacii» [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

10. Статья должна быть тщательно выверена авторами.

11. Представление в редакцию для публикации работ уже опубликованных или отправленных в другие издания, не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение присланных рукописей.

13. Статьи, получившие отрицательное заключение рецензента, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

14. Статьи, оформленные с нарушением изложенных правил, редакцией не принимаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, АГМА, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический  
медицинский журнал**

2014

ТОМ 9

№ 2

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров

Литературное редактирование – И.В. Иванова

Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Подписан в печать – 26.06.2014

Уч. печ. л. – 8,5

Заказ № 3671

Тираж 500 экз. (Первый завод – 125 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе АГМА.  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121