АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

ТОМ 6
№ 3

АСТРАХАНЬ – 2011

ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

VOLUME 6
№ 3

ASTRAKHAN – 2011

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2011 Том 6 № 3

Редакционная коллегия

Главный редактор

В.М. МИРОШНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор

Заместители главного редактора

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор
В.И. ГРИГАНОВ – доктор медицинских наук, профессор
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 – кандидат медицинских наук, доцент
В.М. ПИСАРЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Канада)
А.Г. СЕРДЮКОВ – доктор медицинских наук, профессор
Д.Л. ТЕПЛЫЙ – 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)
Л.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
В.М. ЧУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Ижевск)
В.Н. ШВАЛЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Казань)
Ю.Г. ШВАРЦ – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Материалы представленных статей рецензируются.
Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Всю корреспонденцию направлять по адресу: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121 Редакция журнала «Астраханский медицинский журнал» E-mail: astrakhan_medical_journal@mail.ru	Технический редактор – Р.Б. Зязиков Корректор – Т.Н. Максимова Компьютерный набор – О.В. Денисов Подписан в печать – 07.12.2011 Усл. печ. лист. – 17,1 Заказ № 3171 Тираж 500 экз.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-26040 от 10 ноября 2006 г.
ISSN 1992-6499
Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281
© Издательство «ГБОУ ВПО АГМА», 2011
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

2011 Volume 6 № 3

The Editorial board

Editor-in-Chief

V.M. MIROSHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief

H.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor
V.I. GRIGANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor
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. ZURNADZHYANC – Doctor of Medical Sciences, Professor
T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor
B.T. KURTUSUNOV – Candidate of Medical Sciences, Reader
V.M. PISAREV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Canada)
A.G. SERDYUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor
D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor
O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czechia)
N.N. TRIZNO – Doctor of Medical Sciences, Professor
A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences, Reader
A.A. YUSCHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor

Editorial board

T.M. AGAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbijan)
YU.T. AHTEMIYCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)
S.L. BABAK – Doctor of Medical Sciences (Moscow)
R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)
B.S. BELOV – Doctor of Medical Sciences (Moscow)
D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)
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 (Saratov)
V.M. CHUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ijevsk)
V.N. SHVALEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)
YU.G. SHVARC – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)

The materials of represented articles are reviewed.
The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

The Whole correspondence should be sent to: 414000, Astrakhan, Bakinskaya Str.121, Publishing house “Astrakhan medical journal” E-mail: astrakhan_medical_journal@mail.ru	Technical editor – R.B. Zyazikov Corrector – T.N. Maximova Computer set – O.V. Denisov Signed to press – 07.12.2011 Cond. Printed sh. – 17,1 Order № 3171 Circulation 500 copies

Certificate of mass media registration PI №FS 77 – 26040 on November 10, 2006
ISSN 1992-6499
Subscription index in catalogue agency Rospechat “Newspapers. Journals” 33281
© Publisher “SEI HPE ASMA”, 2011
All rights are protected. No one part of this publication can be transformed into electronic type or reproduced by any way without preliminary agreement with editor.
The issues of “Astrakhan medical journal” areavailable on site http://elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ		SCIENTIFIC REVIEWS
Б.И. Кантемирова, Н.В. Тимофеева, В.И. Григанов, А.А. Шилова Изоферменты цитохрома P450	15	***B.I. Kantemirova, N.V. Timofeeva, V.I. Griganov, A.A. Shilova*** Cytochrome P450 isoenzyme
Л.А. Гончарова, В.А. Григорьев Врожденные пороки развития скелета и влияние факторов внешней среды	19	***L.A. Goncharova, V.A. Grigoryev*** The congenital failure of skeleton development and the influence of environmental factors
П.Г. Джуваляков, Д.С. Кадочников К вопросу о судебно-медицинской оценке прижизненного и посмертного микробного инфицирования тела человека	22	***P.G. Djuvalyakov, D.S. Kadochnikov*** To the question of medicolegal estimation of living and postmortal microbial infection of the human body
Е.И. Каширская, А.А. Джумагазиев, М.А. Ланцева, О.М. Васильева, Н.Р. Курбангалиева, О.В. Петрова, Н.А. Кармакова Наркологические расстройства у детей: эпидемиологические аспекты и соматические последствия	24	***E.I. Kashirskaya, A.A. Djumagaziev, M.A. Lantseva, O.M. Vasileva, N.R. Kurbangaliyeva, O.V. Petrova, N.A. Karmakova*** Drug addiction in children: aspects of epidemiology and somatic consequences
И.В. Кладова, В.Н. Кивва, Д.Ш. Дубина, А.Х. Галимзянова, Н.Б. Страхова, Т.П. Белобородова, Е.В. Нелина, Патогенетические аспекты формирования поражения головного мозга у пациентов с хронической почечной недостаточностью	30	***I.V. Kladova, V.N. Kivva, D.Sh. Dubina, A.H. Galimzyanova, N.B. Strahova, T.P. Beloborodova, E.V. Nelina*** Pathogenetic aspects of damage formation in brain among patients with chronic renal insufficiency
О.В. Лебедева, Н.С. Черкасов Клиническое значение цитокинов в развитии перинатальной патологии у недоношенных новорожденных	35	***O.V. Lebedeva, N.S. Cherkasov*** The clinical meaning of cytokines in the development of perinatal pathology in premature new-borns
О.А. Меснянкина, В.З. Наумов, О.В. Дегтярев, В.В. Дуйко Свободнорадикальные процессы в патологии печени у лиц пожилого возраста	39	***O.A. Mesnyankina, V.Z. Naumov, O.V. Degtyaryev, V.V. Duyko*** Free-radical processes in liver pathology in elderly people
М.В. Плосконос, А.А. Николаев Мембранная и растворимая форма FasL и активность матрилизина в репродуктивной системе мужчин	43	***M.V. Ploskonos, A.A. Nikolaev*** Membraneous and soluted form of FasL and activity of matrilizine in men reproductive system
Л.В. Степанян, С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез	48	***L.V. Stepanyan, S.P. Sinchihin, O.B. Mamiev*** Missed abortion: etiology and the pathogenesis

Т.Р. Стройкова, В.И. Григанов
Проблема хронического воспаления при бронхиальной астме у детей — 52 — ***T.R. Stroykova, V.I. Griganov***
The problem of chronic inflammation in bronchial asthma in children

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ — ORIGINAL INVESTIGATIONS

А.Т. Абдрашитова, Т.Н. Панова, И.А. Белолапенко
Вклад эндогенных и экзогенных факторов в развитие преждевременного старения лиц, занятых на газодобывающем производстве — 56 — ***A.T. Abdrashitova, T.N. Panova, I.A. Belolapenko***
The contribution of endogenous and exogenous factors to the development of presenilation of persons working in gas processing industry

Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, А.Ф. Самигуллина, Д.Р. Бикчураев, Т.И. Дибаев
Морфологические изменения роговой оболочки глаз кроликов после факоэмульсификации с использованием новой гидродинамической схемы — 59 — ***B.M. Aznabaev, T.R. Muhamadeev, A.F. Samigullina, D.R. Bikchuraev, T.I. Dibaev***
The morphological changes of rabbits' corneas after phacoemulsification with usage of new hydrodynamic scheme

Ю.А. Белоус, И.А. Комаревцева, Е.А. Орлова, Е.В. Комаревцева, А.В. Заика, О.И. Филиппова, А.В. Тачко, А.Е. Мажник
Сфингомиелиновый сигнальный путь апоптоза — 64 — ***Yu.A. Belous, I.A. Komarevtseva, E.A. Orlova, E.V. Komarevtseva, A.V. Zaika, O.I. Philippova, A.V. Tachko, A.E. Majnik***
Sphingomyelin signaling way of apoptosis

Н.Н. Гражданцева, М.А. Самотруева, И.Н. Тюренков, Е.Б. Хлебцова, Э.Т. Оганесян, И.П. Кодониди, Д.С. Золотых
Иммунотропные свойства производного хинозолинона-4 и его предшественника с остатком гамма-аминомасляной кислоты — 68 — ***N.N. Grajdansceva, M.A. Samotrueva, I.N. Turenkov, E.B. Hlebscova, A.T. Oganesyan, I.P. Kodonidy, D.S. Zolotyh***
Immunotropic properties of hinozolin-4 derivative and its predecessor with remains of gamma-aminobutyric acid

Е.Н. Гужвина, Л.И. Ильенко, Е.Л. Туманова, Н.Н. Тризно, Л.А. Бахмутова
Применение природного препарата «Траумель С» для лечения плацентарной недостаточности в эксперименте — 72 — ***E.N. Guzvina, L.I. Ilenko, E.L. Tumanova, N.N. Trizno, L.A. Bahmutova***
The usage of natural preparation «Traumel C» for the correction of placental insufficiency in experiment

Д.В. Долецкая, Е.Ю. Мартышкина, Т.В. Казначеева, Л.В. Адамян
Состояние основного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников — 77 — ***D.V. Doletskaya, E.Yu. Martyshkina, T.V. Kaznacheeva, L.V. Adamyan***
The condition of basal metabolism in women with syndrome of polycystic ovaries

Т.Г. Егорова, О.В. Петрова
Динамика С-реактивного белка при инфекционном эндокардите — 80 — ***T.G. Egorova, O.V. Petrova***
The dynamics of C-reactive protein in infectious endocarditis

М.П. Иноземцева, П.В. Иноземцев, Т.Н. Панова
Оценка тиреоидного статуса у больных с хронической почечной недостаточностью 83

А.М. Кадыков, Х.М. Галимзянов, Н.И. Аношкина
Метаболическая активность моноцитов и нейтрофилов у беременных с высоким риском развития инфекционно-воспалительных осложнений 86

Ф.Х. Камилов, Т.И. Ганеев, Е.Р. Фаршатова, Н.С. Стрелков
Влияние антиоксидантного витаминного препарата и нанодисперсной кальциевой соли глюконовой кислоты на обмен костной ткани нижней челюсти у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном 88

Э.С. Кафаров
Интрамуральное сосудистое русло почечных вен человека в процессе старения 92

В.Я. Курилов, Е.В. Абросимова, В.Н. Андрус
Повреждающее действие композиционных дезинфицирующих средств «Дезкон» и «Бриллиант» на бактерии и споры 94

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
Поведение Candida tropicalis и Candida krusei в присутствии пробиотических лектинов 97

Ж.Г. Морева, М.М. Васильев, А.Ю. Миронов, А.Н. Алентьев
Характеристика люминесценции форм Trichomonas vaginalis, выявляемых в непрямой реакции иммунофлюоресценции при диагностике трихомониаза 102

М.В. Музыка, М.В. Штепо, С.В. Лапеко, Е.Н. Гужвина, Л.А. Бахмутова
Перинатальные факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития в экологических условиях Астрахани 107

M.P. Inozemsteva, P.V. Inosemstev, T.N. Panova
The estimation of thyroid status in patients with chronic renal insufficiency

A.M. Kadyikov, H.M. Galimzyanov, N.I. Anoshkina
Metabolic activity of monocytes and neutrophils in pregnant women with high risk of infectious-inflammatory complications development

F.N. Kamilov, T.I. Ganeev, E.R. Farshatova, N.S. Strelkov
The influence of antioxidant vitamin preparation and nanodyspersive calcium salt of glucone acid for exchange of bony tissue of lower jaw in rats with chronic intoxication by dichlorethane

E.S. Kafarov
Intramural vascular mouth of human renal veins in the senility process

V.Ya. Kurilov, E.V. Abrosimova, V.N. Andrus
The damaging action of composed disinfectant means «Dezkon» and «Brilliant» on bacteria and spores

M.V. Lahtin, V.A. Alyeshkin, V.M. Lahtin, S.S. Afanasyev, A.V. Karaulov, H.M. Galimzyanov, Yu.V. Nesvijskyi, A.L. Bayrakova, E.A. Voropaeva, A.V. Alyeshkin, E.O. Rubalsky
The behavior of Candida tropicalis and Candida krusei in the presence of probiotic lectins

J.G. Moreva, M.M. Vasilyev, A.Yu. Mironov, A.N. Alentyev
The characterictic of luminescence form of Trichomonas vaginalis discovered in indirect reaction of immunofluorescence in diagnostics of trichomoniasis

M.V. Muzyuka, M.V. Shtepo, S.V. Lapeko, E.N. Guzvina, L.A. Bahmutova
Perinatal risk factors of childbirth with retention of intrauterine development in the ecological conditions of Astrakhan

А.А. Муравьева, О.В. Зинченко, А.Н. Обедин
Новый способ определения адекватности послеоперационного обезболивания у больных геморроем — 110

О.В. Никандрова, В.М. Делягин, А.А. Джумагазиев, Р.Т. Абдуллаев
Особенности вегетативной реактивности у подростков с синдромом раздраженного кишечника — 112

Г.Н. Носенко, Т.С. Кириллова
Некоторые особенности языка народной медицины — 116

Р.В. Павлов, М.С. Кундохова
Прогнозирование рецидивов наружного генитального эндометриоза — 119

О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Н.Б. Гринберг, И.В. Севостьянова, Б.А. Гринберг
Частота встречаемости дисфункции миокарда правого и левого желудочков, легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных бронхиальной астмой — 122

К.А. Саркисов, Е.А. Брагин, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова
Десневой микрокровоток у больных пародонтитом и бронхиальной астмой — 125

Д.Л. Теплый, А.Л. Ясенявская
Возрастные изменения свободнорадикальных процессов у самцов крыс при введении антиоксидантов и в условиях стресса — 128

Т.А. Уклистая, О.С. Полунина, Х.М. Галимзянов, Е.Ф. Мартиросян, Н.В. Никифорова
Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов и особенности течения хронической обструктивной болезни легких — 132

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

Б.И. Кантемирова, Н.В. Тимофеева, Д.А. Сычев, А.К. Стародубцев, В.И. Григанов, А.А. Шилова
Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе — 136

A.A. Muravyeva, O.V. Zinchenko, A.N. Obedin
A new way of determination of adequacy in postoperative anesthesia of patients with hemorrhoids — 110

O.V. Nikandrova, V.M. Delyagin, A.A. Djumagaziev, R.T. Abdullaev
The peculiarities of vegetative reactivity in teen-agers with syndrome of irritated intestine — 112

G.N. Nosenko, T.S. Kirillova
Some peculiarities of people’s medicine language — 116

R.V. Pavlov, M.S. Kundohova
The prognosis of external genital endometriosis recurrence — 119

O.S. Polunina, L.P. Voronina, N.B. Grinberg, I.V. Sevostyanova, B.A. Grinberg
The frequency of dysfunction of myocardium of right (pulmonic) and left (aortic) ventricles of heart, pulmonary hypertension and chronic pulmonary heart of patients with bronchial asthma — 122

K.A. Sarkisov, E.A. Bragin, O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova
Gingival microblood stream in patients with parodontitis and bronchial asthma — 125

D.L. Teplyi, A.L. Yasenyavskaya
The age-related changes of the freeradical processes of the male rats in administration of antioxidants and in stress conditions — 128

T.A. Uklistaya, O.S. Polunina, H.M. Galimzyanov, E.F. Martirosyan, N.V. Nikiforova
Polimorphism genes of inflammatory cytokines and features of the course of chronic obstructive pulmonary disease — 132

ACHIEVEMENTS OF SCIENCE TO PRACTICE

B.I. Kantemirova, N.V. Timofeeva, D.A. Sychev, A.K. Starodubtsev, V.I. Griganov, A.A. Shilova
A comparative study of CYP2C19 gene polymorphism in children living in the Astrakhanian region — 136

С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова, С.Н. Касаткин
Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом 143

S.G. Kasatkina, T.N. Panova, S.N. Kasatkin
Clinico-diagnostic value of studying of the intima-media complex and the level of molecules of adhesion sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with diabetes mellitus type 2 and hypothyroidism

В.А. Кисляков, К.Г. Гендлин
Синдром диабетической стопы: ортопедическая коррекция при рецидивах язв и гнойно-некротических осложнений 147

V.A. Kislyakov, K.G. Gendlin
Syndrome of diabetic foot: orthopedic correction in relapses of ulcers and purulent-necrotic complications

В.М. Сокольский, И.З. Китиашвили, И.М. Смирнягин
Современные аспекты безопасности этапов общей анестезии 149

V.M. Sokolskyi, I.Z. Kitiashvili, I.M. Smirnyagin
Modern aspects of security of general anaesthesia stages

ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

HEALTH PROTECTION ORGANIZATION

Н.В. Горелова, Л.А. Огуль
Анализ заболеваемости новорожденных в родильном доме 153

N.V. Gorelova, L.A. Ogul
The analysis of new-borns morbidity in the maternity home

О.А. Каштанова, А.Р. Умерова, Р.С. Сафиуллин, Г.И. Хусаинова, Я.В. Грибова
Разработка чек-листа с интегрально-балльной оценкой для аудита организации хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения 156

O.A. Kashtanova, A.R. Umerova, R.S. Safiullin, G.I. Husainova, Ya.V. Gribova
The development of cheque-list with integral-ball estimation for audit organization in keeping the medical means and products of the medical prescription

Г.Р. Нураденова, Р.И. Нургалиев, А.Г. Сердюков, И.И. Мороз
Городские и сельские учреждения перинатальной помощи третьего или базового уровня 159

G.R. Nuradenova, R.I. Nurgaliev, A.G. Serdyukov, I.I. Moroz
Urban and rural establishments of perinatal aid of the third or basic level

Л.А. Огуль
Рождаемость населения в период экономических преобразований 161

L.A. Ogul
The birth rate of population in the economic changes period

Е.В. Туровская
Комплексная самооценка состояния здоровья лицами пенсионного возраста 165

E.V. Turovskaya
Complex self-estimation of the health condition by persons of the pension age

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

AID TO PRACTICAL DOCTOR

И.Н. Андреева, О.В. Точилина, И.В. Акишина
Эффективность применения физических факторов для коррекции иммунитета больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода 168

I.N. Andreeva, O.V. Tochilina, I.V. Akishina
Efficiency of usage of physical factors for correction of immunity in patients with hypothalamic pubertal syndrome

Е.А. Ахмадова, С.О. Османова, С.Э. Нагиева, Н.И. Алкацева, С.А. Дадашева, Ф.Э. Исмаилова, Ш.Ш. Раджабова Исследование применения гипоксена в составе комплексной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью	172	***E.A. Ahmadova, S.O. Osmanova, S.E. Nagieva, N.I. Alkatseva, S.A. Dadasheva, F.E. Ismailova, Sh.Sh. Radjabova*** The investigation of using hypoxen in the structure of complex therapy at patients with the chronic cardiovascular collapse
А.З. Исамулаева, Е.А. Олейник, О.А. Башкина, Д.Ф. Сергиенко Эффективность препарата «Лизобакт» в лечении заболеваний пародонта у детей с бронхиальной астмой	175	***A.Z. Isamulaeva, E.A. Oleynik, O.A. Bashkina, D.F. Sergienko*** The effectiveness of «Lizobact» preparation in treatment of parodontitis in children with bronchial asthma
О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, Х.М. Галимзянов Герпесвирусные энцефалиты у детей	177	***O.G. Kimirilova, G.A. Harchenko, H.M. Galimzyanov*** Herpesviral encephalitis in children
О.В. Логунов, О.А. Башкина, Е.В. Красилова Оценка факторов риска осложненного течения атопического дерматита у детей	185	***O.V. Logunov, O.A. Bashkina, E.V. Krasilova*** The estimation of risk factors of complicated course of atopic dermatitis in children
З.А. Манамбаева, Д.К. Кенбаева, А.К. Макишев Клинические аспекты специфической и адоптивной иммунотерапии у больных с запущенными формами рака яичников	188	***Z.A. Manambaeva, D.K. Kenbaeva, A.K. Makishev*** Clinical aspects of specific and adoptive immunotherapy in patients with neglected forms of ovarian cancer
Т.В. Мякишева, В.Ю. Мишин Клинические проявления и течение туберкулеза легких с устойчивостью к основным и резервным препаратам у больных молодого возраста	192	***T.V. Myakisheva, V.Yu. Mishin*** The clinical manifestations and the course of pulmonary tuberculosis with resistance to basic and reserved antitubercular drugs in patients of young age
И.В. Сопрунова, В.В. Белопасов, Н.В. Ткачева, Ж.М. Цоцонава, О.К. Русанова Распространенность врожденных пороков центральной нервной системы на территории Астраханской области	197	***I.V. Soprunova, V.V. Belopasov, N.V. Tkacheva, J.M. Scosconava, O.K. Rusanova*** The distribution of congenital central vervous system failure on the territory of the Astrakhanian region
Н.А. Степанова, Е.Н. Стрельцова Эффективность лечения больных туберкулезом легких, вызванного лекарственно-устойчивыми штаммами Mycobacterium tuberculosis	203	***N.A. Stepanova, E.N. Streltsova*** The effectiveness in treatment of patients with pulmonary tuberculosis produced by medicinal-resistant strain Mycobacterium tuberculosis
А.Н. Тарасов, В.А. Крошкина Отдаленные результаты лечения доброкачественных опухолей костей голени	206	***A.N. Tarasova, V.A. Kroshkina*** The remote results of treatment of crus bones benign tumours

Л.У. Улуханова, С.В. Шабалина, М.М. Байсугурова
Клинико-эпидемиологические особенности дизентерии Флекснера 2а и Зонне в разные периоды детского возраста 210

L.U. Uluhanova, S.V. Shabalina, M.M. Baysugurova
Clinico-epidemiological peculiarities of dysentery Flexner 2a and Zonne in different periods of children's age

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

И.В. Куртов, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Е.С. Фатенкова
Применение стимулятора тромбопоэза у больного хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой при плановой хирургической операции 216

I.V. Kurtov, I.L. Davyudkin, A.M. Osadchuk, E.S. Fatenkova
The usage of thrombopoesis stimulator in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in plan surgical operation

КОНФЕРЕНЦИИ

CONFERENCES

Материалы VIII международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины»

The materials of the VIII-th International scientific-practical conference «The achievements of fundamental sciences in the decision of actual problems of medicine»

ЛЕКЦИИ

LECTURES

Дж.А. Радосевич
Роль окиси азота в опухолях человека – меняем способ, которым мы лечим больных 219

J.A. Radosevich
The role of nitric oxide in human tumors – changing the way we treat patients

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев, Н.А. Степина
Окислительная модификация белков слюны и сыворотки крови детей с атопическим дерматитом 220

D.A. Bezrukova, A.A. Djumagaziev, N.A. Stepina
The oxidative modification of saliva and blood proteins in children suffering from atopic dermatitis

Т.Б. Воробьева
Иммунохимическая характеристика внутриутробной гипоксии плода при переношенной беременности 222

T.B. Vorobyeva
Immunochemical characteristic of intrauterine fetal hypoxia at postterm pregnancy

О.Г. Ганина, Л.Г. Сентюрова, Л.С. Суркова
Характеристика общего белка в эпителиоцитах нефрона в возрастном аспекте у млекопитающих 224

O.G. Ganina, L.G. Sentyurova, L.S. Surkova
Characteristic of total protein in nephron epithelial cells in mammals depending on age

Н.А. Горст, С.Н. Лычагина, В.Р. Горст, М.В. Полукова, А.М. Варганова
Индивидуально-типологические особенности сенсорного восприятия и функциональной межполушарной асимметрии головного мозга астраханских студентов 225

N.A. Gorst, S.N. Lychagina, V.R. Gorst, M.V. Polukova, A.M. Varganova
Inlividual typological features of sensory perceptions and functional interhemispheric brain asymmetry of astrakhan students

В.О. Гунько, Т.Н. Погорелова, В.А. Линде
Белки-маркеры осложненной беременности 227

А.В. Коханов, О.В. Мусатов, А.А. Мяснянкин, Р.И. Асфандияров, И.С. Ямпольская
Разработка тест-системы для индикации сывороточных уровней плацентарной изоформы щелочной фосфатазы 229

А.А. Ларионов, А.В. Коханов, О.В. Мусатов, Д.Б. Суринков, А.А. Мяснянкин, И.С. Ямпольская
Выявление белка с регенеративной и остеоиндуктивной активностью в плаценте 231

Е.Д. Луцай
Внутриорганная микротопография гортани человека – основа ее микрохирургии 233

Н.И. Любарт, Т.Р. Касьянова, О.А. Волошина, Н.Б. Артемьева
Определение некоторых показателей печеночно-портального кровотока у больных циррозом печени с изменениями функции внешнего дыхания 234

Н.Ю. Мартынюк, А.И. Полунин, И.С. Белякова, И.Н. Полунин
Роль концентрации ионов калия в патогенезе нарушений синусового ритма 236

Г.Х. Мирсаева, Р.А. Хакимова, И.Р. Тимершина
Дисфункция эндотелия и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных с артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта 239

А.В. Митина, А.А. Ладутько, Н.И. Быкова, И.М. Быков, В.В. Еричев
Особенности обмена глутатиона и ферментов его метаболизма в ротовой жидкости у больных с различными степенями вторичной адентии 241

А.А. Мяснянкин, А.В. Коханов, В.В. Белопасов, Е.В. Метелкина, Ю.А. Кривенцев
Пульсоксиметрия и мониторинг железосодержащих белков крови у больных с черепно-мозговой травмой 243

V.O. Gunko, T.N. Pogorelova, V.A. Linde
Proteins-markers of complicated pregnancy

A.V. Kokhanov, O.V. Musatov, A.A. Myasnyankin, R.I. Asfandiyarov, I.S. Yampolskaya
Development of test system for indication of alkaline phosphatase placental isoform serum levels

A.A. Larionov, A.V. Kokhanov, O.V. Musatov, D.B. Surinkov, A.A. Myasnyankin, I.S. Yampolskaya
Detection of protein with regenerative and osteoinductive activity in placental tissue

E.D. Lutsai
Intraorganic microtopography of human larynx – the basis of its microsurgery

N.I. Lubart, T.R. Kasyanova, O.A. Voloshina, N.B. Artemyeva
Determination of some parameters of hepatic-portal blood flow in patients with liver cirrhosis with changes of the external respiration

N.U. Martynyuk, A.I. Polunin, I.S. Belakova, I.N. Polunin
The role of potassium ions concentration in the pathogenesis of sinus rhythm disturbances

G.H. Mirsaeva, R.A. Khakimova, I.R. Timershina
Endothelial dysfunction and vascular-thrombocyte hemostasis in patients with arterial hypertension following hemorrhagic insult

A.V. Mitin, A.A. Ladutko, N.I. Bykova, I.M. Bykov, V.V. Erichev
In particular the exchange of glutathione and enzymes of its metabolism in the oral fluid of patients with varying degrees secondary adentiae

A.A. Myasnyankin, A.V. Kokhanov, V.V. Belopasov, E.V. Metyolkina, Yu.A. Kriventsev
Pulse oxymetry and monitoring of iron-containing proteins in the blood of patients with brain injury

М.В. Рамазанов, Ю.А. Кривенцев, Е.А. Гребнева, А.И. Носков
Новый способ очистки ферритина 245

Н.В. Спиридонова, О.А. Гусякова, М.В. Буданова, Е.В. Мелкадзе, О.И. Мелешкина
Метаболические аспекты невынашивания беременности у женщин с синдромом потери плода 247

Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, Д.М. Галимов, Л.Т. Идрисова, И.Д. Исаков
Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения и комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой на функциональное состояние эритроцитов при экспериментальном перитоните 249

А.Е. Сухарев, Н.А. Булах, Л.М. Ахушкова, Н.П. Москаленко, Ю.В. Вайчулис, Т.Н. Ермолаева
Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазовые белки в оценке гестозов 252

Н.Н. Тимошенко, В.В. Иванников, Г.Г. Сальникова, Б.Н. Левитан
Влияние плазмафереза на показатели гемостаза и ДВС-синдрома при хронических гепатитах и циррозах печени 254

Е.В. Туровская
Гендерный анализ качества жизни пациентов пенсионного возраста после стационарного лечения 255

Л.А. Удочкина, С.С. Нуржанова
Критерии оценки состояния слизистой оболочки десны в различных периодах онтогенеза 257

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭКОЛОГИИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Д.М. Дементьева, Ю.Н. Михайлова, С.М. Безроднова, С.В. Минаев
Врожденные пороки развития у детей как критерий экологического неблагополучия региона (на примере врожденных пороков желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящей системы) 259

M.V. Ramazanov, Yu.A. Kriventsev, E.A. Grebnjeva, A.I. Noskov
A new method of treating ferritin

N.V. Spiridonova, O.A. Gusyakova, M.V. Budanova, E.V. Melkadze, O.I. Meleshkina
Metabolic changes in women with the syndrome of fetal losing

D.V. Srubilin, D.A. Enikeev, V.A. Myshkin, D.M. Galimov, L.T. Idrisova, J.D. Isakov
Effect of low level laser and 5-hydroxy-6-methyluracil and succinic acid complex compound on functional state of erythrocytes in experimental peritonitis

A.E. Sukharev, N.A. Bulakh, L.M. Akhushkova, N.P. Moskalenko, Ju.V. Vaichjulis, T.N. Ermolaeva
The placental alkaline phosphatase and acute phase proteins in gestosis estimate

N.N. Timoshenko, V.V. Ivannikov G.G. Salnikova, B.N. Levitan
Plasmapheresis influence on hemostatic and disseminated intravascular coagulation indexes in chronic hepatitis and liver cirrhosis

E.V. Turovskaya
Life quality gender analysis of pensionable age patients after treatment at the hospital

L.A. Udochkina, S.S. Nurzhanova
Criteria for evaluation of gingival mucous coat in different periods of ontogenesis

MEDICO-BIOLOGICAL ASPECTS OF ECOLOGY AND LIFE ACTIVITY SECURITY

D.M. Dementieva, Yu.N. Mikhailova, S.M. Bezrodnova, S.V. Minaev
Congenital malformations in children as criterion of region ecological trouble (by the example of congenital gastrointestinal, kidney and urinary system malformations)

Н.Н. Зырняева, Н.А. Пятаев, Г.С. Столяров, А.А. Фирсов, О.Е. Лунина
Распределение магнитоуправляемых носителей в организме крыс под влиянием внешнего магнитного поля — 260

N.N. Zyrnyaeva, N.A. Pyataev, G.S. Stolyarov, A.A. Firsov, O.E. Lunina
Magnetically controlled carrier distribution in the body of rats under the influence of external magnetic field

О.А. Князева, А.И. Уразаева, А.В. Князев, О.Н. Целебровская
Корригирующее действие ароматерапии на нейроэндокринно-иммунологическую систему и опухолевый рост клеток у мышей с моделированной депрессией — 262

O.A. Knyazeva, A.I. Urazaeva, A.V. Knyazev, O.N. Tselebrovskaya
Aromatherapy corrective effect on neuroendocrinoimmunologic system and the growth of tumor cells in mice with simulated depression

О.В. Минаева, Г.С. Столяров, Е.Ю. Коровина, П.И. Скопин, А.А. Фирсов, Е.В. Буйнова
Сравнительная оценка эффективности химиотерапии конъюгатами ДНК-доксорубицин и ДНК-цисплатин при холангиоцеллюлярной карциноме у крыс — 264

O.V. Minaeva, G.S. Stolyarov, E.Y. Korovina, P.I. Skopin, A.A. Firsov, E.V. Buynova
Comparative evaluation of the effectiveness of chemotherapy conjugate DNA-doxorubicin and DNA-cisplatin in cholangiocellular carcinoma in rats

Л.Ф. Муфазалова, Е.К. Алехин, Н.А. Муфазалова, Э.А. Гильманова
Коррекция реальдироном микробицидной активности фагоцитов при интоксикации тетрахлорметаном — 266

L.F. Mufazalova, Ye.K. Alekhin, N.A. Mufazalova, E.A. Gilmanova
Microbicidal activity of phagocytes corrected by realdirone in intoxication with tetrachlormethane

В.А. Мышкин, Д.М. Галимов, Д.А. Еникеев
Оксидативный дисбаланс в печени крыс разного возраста при интоксикации тетрахлорметаном — 267

V.A. Myshkin, D.M. Galimov, D.A. Enikeev
Oxidative imbalance in the liver of rats of different age intoxicated with tetrachlormethane

В.Н. Пекин, В.Н. Голикова, И.В. Телешева, Р.Б. Зязиков, Д.М. Никулина
Создание медико-географических карт для анализа дерматологической заболеваемости — 269

V.N. Pekin, V.N. Golikova, I.V. Telesheva, R.B. Zjazikov, D.M. Nikulina
Development of medicogeographical cards for the analysis of dermatological diseases

Е.С. Савельева
Влияние фенола на содержание фотосинтетических пигментов в водных растениях (на примере элодеи) — 273

E.S. Savelyeva
Influence of phenol on photosyntetic pigment content in water plants (by the example of the Elodea canadensis)

О.В. Семячкина-Глушковская, Т.Г. Анищенко, И.А. Семячкин-Глушковский, В.А. Бердникова, Я.В. Кузнецова, С.С. Синдеев, О.А. Бибикова
Изменение кардиоваскулярной стресс-реактивности в условиях дефицита оксида азота у нормотензивных и гипертензивных крыс — 274

O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, T.G. Anishchenko, I.A. Semyachkin-Glushkovsky, V.A. Berdnikova, Ya.V. Kuznetsova, S.S. Sindeev, O.A. Bibikova
Cardiovascular stress-reactivity change induced by nitric oxide deficiency in normotensive and hypertensive rat

Н.Н. Тризно, М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Д.В. Карпеева
Некоторые показатели свободнорадикальных процессов в промежуточном мозге в условиях хронической интоксикации 276

N.N. Trizno, M.V. Mazhitova, D.L. Teply, D.V. Karpeeva
Some indices of free-radical processes in the interbrain in the conditions of the chronic intoxication

Б.В. Фельдман, И.С. Рожкова
Околочасовые ритмы белкового метаболизма в гепатоцитах при различных экзогенных воздействиях 277

B.V. Feldman, I.S. Rozhkova
Circahoralian rhythms of protein metabolism in hepatocytes in various exogenous influences

ПРЕПОДАВАНИЕ В МЕДИЦИНСКИХ ВУЗАХ

TEACHING IN THE MEDICAL INSTITUTES

Е.М. Берлякова, В.А. Шаталин, Л.Г. Сентюрова
Обеспечение наглядности преподавания протозоологии на кафедре медицинской биологии Астраханской государственной медицинской академии 280

E.M. Berlyakova, V.A. Shatalin, L.G. Sentyurova
Use of visual methods in protozoology teaching at medical biology department of Astrakhan state medical academy

Л.П. Великанова, Л.А. Костина
Сравнительно-возрастные гендерные характеристики стрессоустойчивости у школьников 281

L.P. Velikanova, L.A. Kostina
Age-comparative gender characteristics of stress resistance in schoolchildren

А.Б. Виноградов, С.И. Шилова
Активация познавательной деятельности студентов первого курса в изучении вопросов медицинской паразитологии 283

A.B. Vinogradov, S.I. Shilova
Intensification of the cognitive activity of the first year students in the studies of parasitology

И.С. Елизарова, В.Г. Сердюков, А.А. Антонова
Мониторинг состояния здоровья школьников 6-15 лет в Астрахани 285

I.S. Elizarova, V.G. Serdyukov, A.A. Antonova
Health condition monitoring of 6-15 age pupils in Astrakhan

Л.М. Железнов, Е.Д. Луцай, Д.Н. Лященко, О.Т. Веприцева, Р.А. Попова
Интеграция научных разработок по фетальной анатомии с учебным процессом на кафедре анатомии человека Оренбургской государственной медицинской академии 287

L.M. Zheleznov, E.D. Lutsai, D.N. Lyaschenko, O.T. Veprintseva, R.A. Popova
Integration of scientific developments on fetal anatomy with classes at human anatomy department of Orenburg state medical academy

Н.Т. Карягина, Г.М. Абдуллина, Э.Ф. Аглетдинов, Ф.Х. Камилов
Подходы к организации самостоятельной работы студентов на кафедре биологической химии Башкирского государственного медицинского университета 289

N.T. Karyagina, G.M. Abdullina, E.F. Agletdinov, F.H. Kamilov
Approaches to the organization of independent student work at the department of biological chemistry of Bashkir state medical university

В.Г. Сердюков, И.С. Елизарова, А.А. Антонова, Г.Л. Шендо, В.Р. Рябикин
Динамика показателей здоровья детей младшего школьного возраста в Астрахани 291

V.G. Serdyukov, I.S. Yelizarova, A.A. Antonova, G.L. Shendo, V.R. Ryabikin
Astrakhan primary school age children health changes

УДК 616.36:577.14
© Б.И. Кантемирова, Н.В. Тимофеева, В.И. Григанов, А.А. Шилова, 2011

Б.И. Кантемирова, Н.В. Тимофеева, В.И. Григанов, А.А. Шилова

ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИТОХРОМА Р450*

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Биотрансформация лекарственных средств в печени происходит при участии изоферментов цитохрома Р450. На сегодняшний день известно более 1000 изоферментов. Наиболее активно в процессе биотрансформации лекарственных средств принимают участие 9 из них. Гены, кодирующие выработку изоферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных средств отличаются большим полиморфизмом, от которого зависит фармакокинетика препаратов, эффективность и безопасность. Генетическая идентификация полиморфных аллелей генов Р450 печени является одним из самых действенных принципов доказательной медицины и позволяет осуществить персонализированную эффективную и безопасную фармакотерапию.
Ключевые слова: *биотрансформация, фармакогенетика, полиморфизм генов.*

B.I. Kantemirova, N.V. Timofeeva, V.I. Griganov, A.A. Shilova

CYTOCHROME P450 ISOENZYME

The biotransformation of drugs in the liver occurs with the participation of cytochrome P450. To day more than 1000 isoenzymes are known. The most actively in the process of biotransformation of drugs only nine of them take part. Genes coding the production of liver isoenzymes participating in the metabolism of drugs differ by great polymorphism which affects the pharmacokinetics of drugs, their efficiency and safety. Genetic identification of polymorphic alleles P450 liver is one of the most effective evidence-based medicine principles and may allow to do personalized effective and safe pharmacotheraphy.
Key words: *biotransformation, pharmacogenetics, gene polymorphism.*

Биотрансформация лекарственных средств (ЛС) – это изменение химической структуры лекарственных веществ и их физико-химических свойств под действием ферментов организма. Основной направленностью этого процесса является превращение липофильных веществ, которые легко реабсорбируются в почечных канальцах, в гидрофильные полярные соединения для эффективной элиминации. В процессе биотрансформации, как правило, происходит снижение активности (токсичности) исходных веществ. Биотрансформация липофильных ЛС в основном происходит под влиянием ферментов печени, локализованных в мембране эндоплазматического ретикулума гепатоцитов [3, 9]. Различают два основных вида метаболизма ЛС: несинтетические (метаболическая трансформация) и синтетические реакции (конъюгация). Лекарственные вещества (ЛВ) могут подвергаться метаболической биотрансформации и конъюгации [3, 9].

Большинство ЛВ сначала метаболизируется при участии несинтетических реакций с образованием реакционно-способных метаболитов, а затем вступают в реакции конъюгации. К метаболической трансформации относятся следующие реакции: окисление, восстановление, гидролиз. Многие липофильные соединения подвергаются окислению в печени под влиянием микросомальной системы ферментов, известных как оксидазы «смешанных функций», или монооксигеназы. Основными компонентами этой системы являются цитохром Р450 редуктаза и цитохром Р450 гемопротеин, который связывает молекулы лекарственного вещества и кислород в своем активном центре. Реакция протекает при участии НАДФН. В результате происходит присоединение одного атома кислорода к субстрату с образованием гидроксильной группы [9, 10].

Метаболизм лекарственных средств имеет существенные индивидуальные различия, в основном обусловленные полиморфизмом изоферментов системы цитохрома Р450 [2, 14].

В популяции доля измененных генов может достигать 10-30%. В результате полиморфизма индивидуум может обладать как повышенной, так и пониженной способностью к биотрансформации, в связи с чем, носитель аллельного гена может нестандартно реагировать на терапевтические дозы лекарственного средства. При этом возможно развитие побочных эффектов, обусловленных как низкой действующей концентрацией лекарства (быстрый тип метаболизма, отсутствие желаемого эффекта), так и его передозировкой (медленный тип метаболизма). Кроме того, биотрансформация лекарственных средств в организме находится в зависимости от возраста, пола, окружающей среды, характера питания, заболеваний [2, 14, 19].

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ Д.А. Медведева по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7).

В настоящее время известно более тысячи изоферментов цитохрома P450, подразделяемых на семейства и подсемейства. Лекарственные вещества могут быть субстратами двух и более изоферментов, при этом различные изоферменты способны метаболизировать одно вещество в различных участках его молекулы. Наиболее важными для метаболизма лекарственных средств и наиболее хорошо изученными являются CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4. Наибольшее количество ЛВ метаболизируется при участии CYP3A4 [2, 8, 9, 14, 21, 22].

CYP1A2 – представляет собой белок, состоящий из 515 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 58 кДа. Ген CYP1A2 находится в 15 хромосоме, локусе 15q22-qter. Ген CYP1A2 обнаруживается, в основном, в печени. Отсутствует в печени новорожденных детей, к году его количество составляет 50% от дозы взрослого, что необходимо учитывать при проведении терапии субстратами CYP1A2 у детей раннего возраста. Субстратами CYP1A2 являются более 30 лекарственных средств, принадлежащих к различным фармакологическим группам: амитриптилин, ацетаминофен, верапамил, галоперидол, дезипрамин, диазепам, зилеутон, имипрамин, клозапин, кофеин, напроксен, мексилитен, пропранолол, оланзапин, ретиноиды, теуфиллин, фенацетин, эстрадиол, варфарин и др. Индукторами являются фенобарбитал, омепразол, рифампицин, вещества, содержащиеся в сигаретном дыме и жареной на угле пище (бензопирены, метилхолантрены), броколли, брюссельская капуста. Ингибиторы – ципрофлоксацин, циметидин, кларитромицин, эритромицин. Следовательно, новорожденным детям и детям первого года жизни не желательно, ввиду возрастного снижения CYP1A2 проводить лечение, сочетающее в себе субстраты и ингибиторы CYP1A2. Кроме того, употребление в пищу в этот период броколли и брюссельской капусты также может способствовать возникновению нежелательных побочных эффектов. Ген CYP1A2 имеет ряд мутаций. Доказано клиническое значение полиморфного аллеля 2964 (G/A), приводящего к уменьшению активности CYP1A2 [9, 17, 20]. В литературе есть работы, показывающие взаимосвязь полиморфизма гена CYP1A2 с заболеваниями. Так установлено, что гаплотип CYP1A1*1A является маркером развития профессионального бронхита [1].

CYP2A6 – представляет собой белок, состоящий из 494 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 56 кДа. Ген CYP2A6 находится в 19 хромосоме, локусе 19q13.2. Не показана разница в активности данного изофермента у новорожденных детей и взрослых. Субстратами являются следующие лекарственные препараты: циклофосфамид, фосфамид, ритонавир, никотин, алколоиды табака, афлотоксин, микотоксин, кумарин. Индуктором является фенобарбитал. Имеет ряд мутаций, результатом которых является отсутствие CYP2A6 или снижение его активности. Полиморфизм CYP2A6, обусловленный точечной заменой T479A в 3 экзоне и структурной перестройкой между генами CYP2A6 и CYP2A7, ассоциирован с низкой активностью фермента, что определяет медленную инактивацию никотина в организме, а также снижение темпов образования проканцерогенов. Гомозиготам по аллелю CYP2A6 необходимо назначать кумарин в меньших дозах ввиду угрозы серьезных кровотечений [9, 18].

CYP2B6 – представляет собой белок, состоящий из 491 остатка аминокислот, имеющий молекулярную массу 56 кДа. Находится в 19 хромосоме, локусе 19q13.2. Является первым изоферментом, выделенным из организма млекопитающего. Субстратами являются циклофосфамид, тамоксифен, метадон, бупропион, эфавиренц. Индукторами CYP2B6 являются фенобарбитал, рифампин, фенитоин, примидон. Ингибиторы: тиотепа, тиклопидин, клопидогрель. Описаны варианты полиморфизма CYP2B6. «Медленные» аллельные варианты: CYP2B6*5,CYP2B6*6 приводят к снижению активности изофермента цитохрома P450 CYP2B6 [9, 14].

CYP2D6 представляет собой белок, состоящий из 497 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДа. Ген CYP2D6 находится в 22 хромосоме, локусе 22q13.1. Начинает определяться вскоре после рождения. В течение всей жизни активность не меняется. Метаболизирует более 20% всех лекарственных препаратов. Субстратами являются: амитриптилин, амфетамин, бисопролол, буфуролол, галоперидол, дебризохин, дезипрамин, декстраметорфан, дилтиазем, докселин. донепезил, имипрамин, карведилол, клозапин, кломипрамин, кодеин, мапротилин. метоклопрамид, метопролол, морфин, небивалол, пароксетин, перфеназин, пропафенон, пропранолол, тамоксифен, тимолол, тиоридазин, трамадол, фенацетин, флуоксетин, хлорпромазин, «экстази». В отличие от всех остальных изоферментов, CYP2D6 не имеет индукторов. Имеет ряд ингибиторов: амиодарон, галоперидол, галофантрил, дезипрамин, кломипрамин, кокаин, метоклопрамид, никотиновая кислота, никотинамид, пароксетин, сертралин, тербинафен, тиоридазин, циметидин и др. Является самым полиморфным изоферментом [9, 16]. Проведены работы по изучению полиморфизма гена CYP2D6 в московской популяции. Выявлено, что полиморфизм медленных аллелей наблюдается у 19,85% обследуемых [11]. Установлено также, что у 5-10% европейцев уровень активности цитохрома P450 2D6 очень низок, вплоть до полного его отсутствия, что связывают с полиморфным генотипом CYP2D6 [21, 22, 24]. У лиц с пониженной активностью цитохрома P450 2D6 при применении антидепрессантов и антиаритмиков наблюдается передозировка ЛС, и как следствие, развитие НЛР; а в случае применения пролекарств, например кодеина, наблюдается отсутствие должного эффекта [6]. Описаны работы по изучению изофермента CYP2D6 при назначении антидепрессантов больным из разных этнических групп. Показано, что аллельный вариант GYP2D6*4 у представителей русской этнической группы встречается в 3,6 раз чаще, чем у этнических казахов, что диктует необходимость персонализированного лечения [12].

CYP2C9 – представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДа. Ген CYP2C9 находится в 10 хромосоме, локусе 10q24.1-24.3. Отсутствует в фетальной печени, появляется к первому месяцу, активность не меняется в течение всей жизни. Субстратами являются: ацено-

кумарол, гексобарбитал, глибурид, глимепирид, глипизид, дапсон, диклофенак, дронабинол, зафирлукаст, ибупрофен, индометацин, ирбесартан, кандесартан, карведилол, лозартан, мелоксикам, мефенамовая кислота, напроксен, омепразол, ритонавир, пироксикам, сульфаметоксазол, тамоксифен, торсемид, толбутамид, фенитоин, флувастатин, флуоксетин, варфарин, целекоксиб. Индуктором является рифампин, секобарбитал. Ингибиторы: амиодарон, анастразол, диклофенак, дисульфирам, зафирлукаст, изониазид, кетопрофен, ко-тримоксазол, ловастатин, метронидазол, пароксетин, пробеницид, ритонавир, сульфаниламидные антибактериальные средства, флуконазол, флувастатин, циметидин, эхинацея пурпурная и др. CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом [9]. Варианты 144C (CYP2C9*2) и 359L (CYP2C9*3) определяют индивидуальную чувствительность пациента к антикоагуляционной терапии варфарином, а также при применении ряда других лекарственных препаратов (аценокумарол, толбутамид, лозартан, глипизид, фенитоин, ибупрофен) [13]. Частота встречаемости варианта CYP2C9*2 составляет 11%, а варианта CYP2C9*3-7% в европейских популяциях. Оба полиморфных варианта характеризуются относительным снижением активности CYP2C9. Кроме того, эти аллели определяют чувствительность к лекарственным препаратам, используемым в антикоагулянтной терапии [4].

CYP2C19 – представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 55 кДа. Ген CYP2C19 находится в 10 хромосоме, локусе 10q24.1-24.3. Субстратами являются амитриптилин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, диазепам, дивольпроекс-натрий, имипрамин, индометацин, карисопродол, кломипрамин, лансопразол, моклобемид, нелфинавир, нилутамид, омепразол, пантопразол, примидон, прогестерон, прогуанил, пропранолол, рабепразол, ритонавир, тенипозид, фенитоин, фенобарбитал, циклофосфамид, циталопрам, эзомепразол, варфарин, мефенитоин, мефобарбитал. Индукторы: карбамазепин, фенобарбитал, преднизон, рифампин. Ингибиторы: индометацин, кетоконазол, модафинил, пароксетин, пробеницид, рабепразол, ритонавир, тиклопедин, толбутамид, топирамат, троглитазон, хлорамфеникол, циметидин, флуоксетин. Ген CYP2C19 имеет ряд мутаций. Распространенность медленного типа метаболизма среди европейского населения составляет 2-5%, среди азиатского 15-20%. В России изучено клиническое значение полиморфизма гена CYP2C19 при применении ингибиторов протонного насоса у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Подавляющее большинство больных с кислотозависимыми заболеваниями имеют wt/wt генотип CYP2C19 и соответственно быстро метаболизируют ингибиторы протонного насоса [5, 15].

CYP2E1 – представляет собой белок, состоящий из 493 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 56 кДа. Ген CYP2E1 находится в 10 хромосоме, локусе 10q24.3-qter. Ген CYP2E1 в фетальной печени не определяется, повышается в первые часы жизни и сохраняет свою активность одинаково вне зависимости от возраста [9]. Субстратами являются анилин, этанол, ацетоминофен, галотан, дапсон, изониазид, изофлуран, кофеин, метоксифлуран, ритонавир, севофлуран, тамоксифен, теофиллин, фенол, хлороксазон, энфлуран, этанол. Индукторами CYP2E1 являются этанол, изониазид, пирозол, пиридин, кетоновые тела. Имеет ряд мутаций. Рядом зарубежных исследований показан этнический полиморфизм [23].

Зная, какие изоферменты цитохрома P450 отвечают за метаболизм того или иного препарата, можно понять и предсказать взаимодействия этого препарата с другими лекарственными средствами. Так, в метаболизме циклоспорина, хинидина, ловастатина, варфарина, нифедипина, лидокаина, терфенадина, астемизола, цизаприда, эритромицина, метилпреднизолона, карбамазепина, мидазолама и триазолама участвуют изоферменты цитохрома P450 семейства II A. Эритромицин, кетоконазол и итраконазол – мощные ингибиторы этих изоферментов [7, 8, 9].

Таким образом, одним из способов осуществления принципов реализации доказательной медицины и решения проблемы эффективности и безопасности медикаментозной терапии, которую должен решать врач, может стать использование достижений молекулярной генетики, особенно актуальных в педиатрической практике ввиду функциональной незрелости ферментных систем печени ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмадишина Л.З., Корытина Г.Ф., Кочетова О.В. Полиморфизм генов семейства цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 и риск развития профессионального хронического бронхита // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 7. – С. 32-37.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». – Санкт-Петербург: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. – М., 1997. – 532 с.
4. Емельянов Н.В. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 и VKORC1 на особенности дозирования, антикоагулянтное действие и развитие кровотечений при применении перорального антикоагулянта аценокумарола: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Старая Купавна, 2009. – 18 с.
5. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса. // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 12. – С. 32-37.
6. Казаков Р.Е. Полиморфизм G1846A гена GYP2D6 и фармакологический ответ на β-адреноблокаторы: автореф. дис. … канд. биол. наук. – Москва, 2009. – 18 с.
7. Крылов Ю.Ф., Бобырев В.М. Фармакология. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 352 с.

8. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Учебник // под ред. А.З. Байчурина – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 528 с.
9. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
10. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. Фармакогенетика системы биотрансформациии транспортеров лекарственных средств: от теории к практике // Биомедицина. – 2007. – № 6. – С. 29-46.
11. Кучумов Р.С. Значение генотипирования полиморфных «медленных» аллелей цитохрома P450 CYP2D6 для индивидуализированной оценки фармакокинетики амитриптилина в Московской популяции: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Смоленск, 2009. – 18 с.
12. Савельева М.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Москва, 2009. – 49 с.
13. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Кропачева Е.С. Полиморфизм генов CYP2C9 и VKORC1 и антикоагулянтное действие аценокумарола у российских пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 3. – С. 7-10.
14. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. [и др.]. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Под ред. академика РАМН В.Г. Кукеса и академика РАМН Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
15. Цодикова Ольга Марковна Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность антисекреторной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 18 с.
16. Abraham B.K., Adithan C. Genetic polymorphism of CYP2D6 // Indian Journal of Pharmacology. – 2001. – Vol. 33. – P. 147-169.
17. Bageman E, Ingvar C, Rose C, Jernstrom H. Coffee consumption and CYP1A2*1F genotype modify age at breast cancer diagnosis and estrogen receptor status // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2008. – Vol. 4. – P. 895-901.
18. Bouri M, Runkel M., [et al.]. Genotyping and phenotyping of the coumarin 7-hydroxylase CYP2A6 in man // Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 1998. – Vol. 1. – P. 1225-1226.
19. Buck M.L. The cytochrome P450 enzyme system and its effect on drug metabolism // Pediatr. Pharmacother. – 1997. – Vol. 3, № 5. – P. 211-216.
20. Cornelis M.C., El-Sohemy A, Kabagambe E.K. [et al.]. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction // JAMA. – 2006. – Vol. 10. – P. 1135-1141.
21. Ingelman-Sundberg M, Rodrquez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-maetabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy // Phil Trans. – 2005. – Vol. 1. – C. 1563-1570.
22. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R.A. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment // Trends Pharmacol Sci. – 1999. – Vol. 1 – C. 342-349.
23. Renata S.C., Christiane F.S., Rosalina J. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism frequencies in a large Brazilian population // Mol. – 2007. – Vol. 30. – P. 113-114.
24. Santt O., Baranova H., Albuisson E. [et al.]. Interaction between GSTMl-null and CYP2D6-deficient alleles in the pathogenesis of Parkinson’s disease // Eur. J. Neurol. – 2004. – Vol. 11. – P. 247-251.

Кантемирова Бэла Исмаиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: belakantemirova@rambler.ru

Тимофеева Наталия Викторовна, ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом клинической аллергологии и фитотерапии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Григанов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail:agma@astranet.ru

Шилова Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.71-053.1:577.4
© Л.А. Гончарова, В.А. Григорьев, 2011

Л.А. Гончарова, В.А. Григорьев

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СКЕЛЕТА И ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Обзор отечественной литературы по врожденным деформациям опорно-двигательного аппарата за 15 лет выявляет повсеместное увеличение численности врожденных пороков скелета. Выявлены новые данные о воздействии на скелет токсических химических факторов и установлена зависимость частоты пороков от экопатогенных факторов внешней среды.
***Ключевые слова**: врожденные пороки опорно-двигательного аппарата, факторы внешней среды.*

L.A. Goncharova, V.A. Grigoryev

THE CONGENITAL FAILURE OF SKELETON DEVELOPMENT AND THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS

The review of national literature on congenital deformation of supporting-motor apparatuse for 15 years showed the increase of number of congenital skeleton failure. The new data were received concerning the influence of chemical factors on the skeleton and dependence of failure frequency on ecopathogenic factors of environment were proved.
Key words:** congenital failures of supporting-motor apparatuse, factors of environment.**

В настоящее время физическое развитие детей и подростков, в силу своей экосенситивности, рассматривается как основной показатель уровня здоровья населения и качества среды обитания [23, 24]. Растущий организм чутко реагирует на изменения внешней среды, прежде всего, на вещества, длительно присутствующие в атмосферном воздухе, хотя реакция его не является однозначной [1, 13].

Исследования последних лет в области педиатрии, неонатологии, а также публикации по детской ортопедии убедительно свидетельствуют об увеличении числа врожденных пороков развития [21, 25], среди них значительный удельный вес занимают деформации и уродства опорно-двигательного аппарата [4], которые являются ничем иным как извращением процессов остео-хондрогенеза. Некоторые авторы особенно подчеркивают, что в структуре заболеваемости врожденными пороками, аномалии костно-мышечной системы стабильно занимают первые-вторые места вместе с дефектами сердечно-сосудистой системы [11, 12].

Проблема врожденных пороков развития – одна из сложнейших в современной ортопедии, поскольку имеет длительно и трудно решаемые социальные и медицинские аспекты [19]. Это определяет актуальность цели исследования. Нами были проанализированы основные источники отечественной литературы на глубину более 10 лет, отраженные в них сведения и тенденции в распространенности и обусловленности врожденных пороков развития опорно-двигательного аппарата, взаимосвязь с факторами внешней среды.

Врожденные аномалии – это один из наиболее значимых показателей нарушения репродуктивного процесса и экологического благополучия [5]. Число их неуклонно растет в разных регионах – Московской, Белгородской, Тульской и Пермской областях, Западной Сибири и Казахстане [10, 14, 22]. Повсеместно отмечается влияние антропогенных факторов окружающей среды на здоровье детей и существенный прирост врожденных пороков за последнее десятилетие [9, 14]. Зарубежные исследователи приводят еще большие показатели [28]. В настоящее время дородовой диагностике в определенные периоды беременности уделяется большое внимание [27], поэтому ученые и практики полагают, что помимо пагубного влияния на плод имеет место недостаточная диагностика в отдаленных районах страны. Так что в действительности, указываемые цифры могли бы быть значительно больше.

Всероссийская диспансеризация детского населения, проведенная в 2002 году, подтвердила, что за последнее десятилетие сформировались устойчивые негативные тенденции в динамике основных параметров здоровья детей: рост распространенности факторов риска обусловил увеличение заболеваемости и инвалидности среди детского населения в целом на 42% на фоне снижения рождаемости [26]. Лечение и профилактика врожденных аномалий входят в круг проблем, отмеченных на современном уровне (резолюция XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»).

Динамика рождения детей с грубыми аномалиями и малыми пороками развития, стигмами и другими отклонениями тревожна [8], при этом аномалии костно-мышечной системы занимают особое место [19]. Это объясняется их многочисленностью, большим разнообразием их нозологических форм и синдромов, упорным, трудно поддающимся лечению течением. Дети, имеющие врожденные пороки развития костно-мышечной системы, требуют наиболее затратного и сложного лечения, подразумевающего длительность и многократность пребывания их в стационаре, что наносит дополнительный экономический ущерб [26].

Большинство врожденных заболеваний скелета в той или иной форме являются наследственными [20], однако в настоящее время накоплены литературные данные, свидетельствующие о влиянии определенных концентраций известных химических веществ в атмосфере на состояние здоровья детей [7].

Взаимосвязь врожденных пороков опорно-двигательного аппарата и влияния определенных факторов внешней среды наиболее полно отражена в работах В.Л. Андрианова с соавторами (1999), О.В. Антонова (2006), В.И. Кувиной (1997) и С.С. Кувина (2004). Авторами выделены неблагоприятные факторы, способствующие появлению врожденной и наследственной ортопедической патологии. Большое значение придается неблагоприятному экологическому окружению (концентрация химической, металлургической промышленности, повышенный уровень радиации и т.д.) [2, 3, 17, 18]. Рост промышленного производства, сопровождающийся агрессивным использованием окружающей среды, безусловно, является самым важным фактором [6].

В связи с увеличением масштабов промышленного производства в хозяйственную деятельность вовлекаются новые природные элементы и соединения, что меняет качественные и количественные характеристики экологического объекта в целом. По характеру действия факторов окружающей среды можно выделить два варианта – хроническое неспецифическое (провоцирующее) влияние загрязнений и специфическое действие, где загрязнитель играет роль этиологического фактора. Указываются механические, радиационные, химические, термические, инфекционные, гипоксические, вследствие недостаточного питания и нарушения витаминного баланса, а также эндокринные нарушения. Приводятся интересные данные о получении аномалий костно-мышечной системы в эксперименте на крысах при постоянном изменении температурного режима, применении лекарственных препаратов (хлоралгидрат, сернокислый магний, хлористый кальций, питуитрин), ядохимикатов, алкоголя.

Большое число исследований посвящено анализу физических параметров и состоянию здоровья детей, рожденных и постоянно проживающих вблизи экологически неблагоприятного региона. [3, 6]. Некоторые исследователи получали достоверные показатели, проводя сравнительные исследования в различных регионах мегаполиса [24]. При этом индикаторной группой были выбраны дети с врожденными пороками развития, показаны числовые и видовые зависимости от уровня загрязнения окружающей среды и даже от среды проживания родителей [13]. Таким образом, изучение врожденных пороков развития становится важным элементом социально-гигиенического мониторинга [26].

Методические подходы к изучению влияния природных и производственных социально-гигиенических факторов на перинатальную патологию постоянно совершенствуются и в связи с ростом их числа и вариантов появляются системы, группирующие факторы в зависимости от их значимости. Большинство авторов сходятся во мнении, что преобладает кумулятивный эффект средовых неблагоприятных факторов, обуславливающих негенетический механизм повреждений.

Клинические и рентгенологические наблюдения весьма убедительно демонстрируют зависимость формирования костного скелета от факторов внешней среды [17]. Изменения в скелете токсического характера могут быть вызваны экологическими причинами, токсическими факторами природного происхождения, а также техногенными причинами [18]. Токсические поражения скелета могут быть обусловлены неблагоприятной ситуацией, когда в объектах среды обитания (вода, почва, воздух) содержатся химические вещества в количествах, оказывающих поражающее действие на костную ткань. При хронической интоксикации создаются условия для долговременной компенсации, которая может осуществляться на различных уровнях – клеточном, органном, системном и т.д. Но, если действие повреждающего фактора продолжается, то наступает срыв компенсаторно-приспособительных механизмов [5]. Связывая происхождение врожденных пороков развития с воздействием факторов внешней среды, следует помнить, что «чисто средовых» синдромов не существует и в возникновении их участвует как средовой, так и наследственный компонент.

Сокращение «территории детства» имеет как социально-психологическую реализацию, так и медико-демографические (снижение рождаемости, инвалидизация и др.) проявления [16].

Именно сейчас, когда происходят глубокие преобразования в российском обществе, и система здравоохранения претерпевает значительные изменения согласно разработанным национальным проектам, необходимо выявление и устранение факторов, способствующих появлению потомства, отягощенного множественными хроническими заболеваниями. Для решения данной проблемы достаточно эффективно может быть внедрение целевой профилактической программы, включающей оптимизацию медико-генетической помощи населению, организацию мониторинга [15]. Необходимо продолжить формировать группы риска среди женщин, планирующих беременность, а также встающих на учет по беременности на основании изучения длительности их проживания и работы в зонах экологического неблагополучия, осуществлять пренатальную и преклиническую диагностику с привлечением широкого круга специалистов, включая ортопеда и психолога в установленные и дополнительные сроки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н.А., Кузьменко Л.Г. Антропогенное загрязнение окружающей среды и состояние здоровья детей в некоторых регионах России // Экопатология детского возраста. – М., 1995. – С. 118-127.

2. Андрианов В.Л., Дудин М.Г., Овечкина А.В. Сравнительная оценка состояния опорно-двигательного аппарата детей при различном характере загрязнения окружающей среды // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. – 1999. – № 2. – С. 15-17.
3. Антонов О.В. Клинико-эпидемиологическое изучение врожденных пороков развития у детей в Омске // Педиатрия. – 2006. – № 5 – С.108-110.
4. Битюков К.А., Давыдова Т.А., Соловьева К.С. Структура детской инвалидности в связи с патологией опорно-двигательного аппарата. В сб.: Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии. // Материалы совещания главных детских ортопедов-травматологов России. – СПб., 2002. – С. 19-21.
5. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Катосова Л.Д., Кириллова Е.А. Комплексная оценка частоты врожденных пороков развития в экологически неблагоприятных регионах // Педиатрия – 1995. – № 6 – С. 68-70.
6. Веккер И.Р. Роль факторов окружающей среды в перинатальной патологии (обзор) // Гигиена и санитария. – 2001. – № 3. – С. 29-32.
7. Вельтищев Ю.Е. Актуальные направления научных исследований в педиатрии// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 3. – С. 5-11.
8. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносов М.И. Эпидемиология врожденных аномалий развития новорожденных в Белгороде // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 4. – С. 45-46.
9. Войцехович Б.А., Тесленко Л.Г. К вопросу о распространенности врожденных пороков развития // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. – № 4. – С. 7-11.
10. Глебова Л.А., Шебалдин А.В., Браиловский В.В., Казакова Л.М. Некоторые эпидемиологические характеристики врожденных пороков плода и новорожденных в г. Кемерово // Педиатрия. – 2004. – № 6. – С. 85-87.
11. Демикова Н.С., Жученко Л.А. Врожденные пороки конечностей у детей: классификация, описание и стандартизация для Федерального мониторинга и регистра ВПР. Брошюра для врачей. – Москва, 2002. – 53 с.
12. Дементьева Д.М. Врожденные пороки развития у детей первых трех лет жизни г. Ставрополя: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Ставрополь, 2001. – 20 с.
13. Джумагазиев А.Р., Плотникова А.И., Аксенов И.А. [и др.]. Динамика здоровья детей региона как индикатор качества окружающей среды. // Актуальные проблемы педиатрии: труды Астраханской государственной медицинской академии. – Т. 23. – Астрахань, 2001. – С. 14-17.
14. Жученко Л.А., Летуновская А.Б., Демикова Н.С. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000-2005 гг. // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 30-38.
15. Игнатьева В.А., Супрун С.В., Сомова Е.И., Супрун О.А. Организация мониторинга врожденных пороков развития в ЛПУ Астраханской области. Методические рекомендации. – Астрахань, 2009. – 62 с.
16. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Яковлева Т.П. Современная медико-демографическая ситуация в России // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 5. – С. 1-8.
17. Кувина В.И. Изменения в скелете токсического характера. В кн.: Травматология и ортопедия. Руководство. Т. 3. – М.: Медицина, 1997. – С. 532-547.
18. Кувин С.С. Экогенная патология тазового пояса у детей: дис. … д-ра мед. наук. – М, 2005. – 181 с.
19. Малахов О.А., Поздникин Ю.И., Соловьева К.С. Пути развития и совершенствования детской травматолого-ортопедической помощи в России // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2004. – № 4. – С. 3-10.
20. Меерсон Е.М. Генетические аспекты ортопедической патологии. В кн.: Руководство по травматологии и ортопедии / под ред. Ю.Г. Шапошникова. – М.: Медицина, 1997. – С. 5-14.
21. Попкова Л.В. Научное обоснование комплексной системы профилактики врожденных пороков развития в районе экологического неблагополучия: дис. … канд. мед. наук. – М, 2004. – 178 с.
22. Саатова Г.М. Динамика заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани детей Кыргызстана в 1995-2000 гг. // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 101-105.
23. Федотова Т.К. Влияние экологии современного мегаполиса на ростовые процессы дошкольников // Педиатрия. –2006. – № 6. – С. 41-45.
24. Чурносов М.И. Врожденные аномалии у детей. – Белгород, 2006. – 211 с.
25. Шарапова О.В. Региональная политика в области охраны здоровья детей // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 5-9.
26. Шевырева М.П. Изучение врожденных пороков развития как важный элемент системы социально-гигиенического мониторинга // Гигиена и санитария. – 2000. – № 3. – С. 73-75.
27. Armstrong R., McCann E., Fryer A. [et al.]. A review of prenatally defected femoral abnormalities // Clin. Dismorphol. – 2009, Jul. – Vol. 18 (3). – P. 127-130.

28. EUROCAT Guide 1.1.Instructions for the Registration of congenital Anomales / Edd. M. Lechat.- Brussels.1990. URL:http://www.dissercat.com/content/epidemiologicheskii-monitoring-vrozhdennykh-porokov-razvitiya-v-rossiiskoi-federatsii. (дата обращения: 15.05.2011).

Гончарова Людмила Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Григорьев Валерий Андреевич, врач-неонатолог МУЗ «Городская детская клиническая больница № 1 (для новорожденных)», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, 119, тел. (8512) 34-57-16.

УДК 616.157.078
© П.Г. Джуваляков, Д.С. Кадочников, 2011

П.Г. Джуваляков[1,2], Д.С. Кадочников[2]

К ВОПРОСУ О СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ОЦЕНКЕ ПРИЖИЗНЕННОГО И ПОСМЕРТНОГО МИКРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГУЗ Астраханской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Астрахань
[3]ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы», г. Москва

В работе проведен анализ литературных данных об особенностях посмертного инфицирования тканей трупа. Рассмотрена динамика распространения микроорганизмов в трупе в зависимости от типа контаминации и жизнедеятельности. Указана необходимость изучения данных факторов при дифференциальной диагностике прижизненного и посмертного инфицирования.
Ключевые слова: *микроорганизмы, прижизненное и посмертное инфицирование.*

P.G. Djuvalyakov, D.S. Kadochnikov

TO THE QUESTION OF MEDICOLEGAL ESTIMATION OF LIVING AND POSTMORTAL MICROBIAL INFECTION OF THE HUMAN BODY

The article deals with the analysis of literary data about peculiarities of postmortal infection of cadaver tissues. The dynamics of microbial distribution in the cadaver depending on the contamination type and life activity was studied. There is the necessity to observe such findings of the factors using the differentiated diagnostics of living and postmortal infection.
Key words: *microorganisms, living and postmortal infection.*

Общеизвестно, что существенным фактором микробного обсеменения тканей трупа является время, прошедшее с момента смерти. Не нуждается в доказательствах тот факт, что по мере развития процессов трупного разложения, микроорганизмы постепенно распространяются по тканям и органам трупа. Несмотря на это, указанная тема редко поднимается в медицинской литературе, практически остается без рассмотрения в литературе судебно-медицинской.

Оценка посмертного инфицирования противоречива из-за использования различных методик, и, как следствие, разнообразия получаемых результатов. Два фактора оказывают наибольшее влияние на это разнообразие: с одной стороны – тип контаминации, с другой – особенности жизнедеятельности и распространения микроорганизмов в трупе.

Размножение микроорганизмов в трупе происходит аналогично размножению в лабораторной культуре и подвержено влиянию тех же самых факторов роста [3]. Рост колонии любого вида микроорганизмов определяется рядом важных условий: наличием питательных веществ, наличием и концентрацией кислорода, а также температурой среды. Выделяют три различных способа распространения микроорганизмов: по поверхности, миграция через ткани и диссеминация с кровью.

Труп представляет собой своеобразную экологическую систему, микробный пейзаж которой отличается от прижизненного, в связи с влиянием ряда пре- и постмортальных факторов.

Бактериологические исследования секционного материала, предпринятые на рубеже прошлого столетия, и экспериментальные исследования на животных поставили вопрос о наличии посмертной бактериальной трансмиграции и агональной инвазии представителями нормальной микрофлоры организма. Обзор по упомянутым работам, утверждавшим существование посмертной и агональной инвазии, проведен J. Iochmann [10]. Ре-

зультаты более поздних исследований П.П. Движкова (1938), Ю.В. Соколовой и Л.Г. Гефтер (1947), Н.М. Авакяна, М.И. Алавердяна (1956) свидетельствовали против возможности посмертного распространения микробов и привели вышеупомянутых авторов к выводу о наличии прижизненной бактериемии [1, 2, 4]. При посмертном исследовании крови, селезенки и легких J. Klastersky с соавторами указывали на соответствие положительных гемокультур и культур из селезенки с клинико-анатомической картиной сепсиса в 80% случаев, равно как при немикробных процессах отсутствие бактериологических находок обнаружено также в 80% случаев [12]. Только в отношении легочных культур была выявлена высокая частота посмертной контаминации из ротовой полости и верхних дыхательных путей. J.R. Nehring с соавторами в опытах с введением индикаторных микробов в печень и желудок трупа показали, что в течение 1-70 часов посмертного периода индикаторные микробы печени были выделены из правого предсердия в 46%, из левого желудочка – в 28%, из легочной ткани – в 20% случаев, в то время как из желудка трансмиграций бактерий не наблюдалось [13]. Это подтвердило положение Ю.В. Соколовой и Л.Г. Гефтер о более высокой интенсивности распространения микробов по кровеносной системе по сравнению с лимфатическим путем, проверенное авторами в опытах на трупах животных [4]. Terrense с соавторами, не обнаружив параллелизма между видами выделенных культур из различных органов и тканей трупов, оставили вопрос о посмертной бактериальной трансмиграции открытым [17].

Изменения микробного пейзажа в агональном периоде были отмечены впервые J.W. Fredette, который рассматривал бактериальные находки в периферической крови сразу после смерти как следствие агональной инвазии [9]. Однако позитивные культуры чаще определялись при острой травматической смерти, чем при хронических заболеваниях [14]. Наиболее часто гемокультуры были представлены кокковыми формами, но в крови из сердца обнаруживали относительно большее количество палочковидных бактерий, а высокая частота находок кокков была характерна для крови, забранной из периферических сосудов. Было отмечено также, что в 50% случаев обнаружение пневмококков в гемокультурах совпадало с клинико-анатомическим диагнозом пневмонии.

При интерпретации результатов посмертного бактериологического исследования в плане оценки их, как свидетельствующих «за» или «против» посмертной и агональной микробной инвазии, необходимо учитывать длительность посмертного периода и условия хранения трупов. Частота бактериологических находок в трупной крови увеличивалось по мере удлинения посмертного периода [7]. В опытах на изолированных петлях кишечника трупов собак и людей была доказана посмертная миграция бактерий через кишечную стенку, причем золотистый стафилококк преимущественно обнаруживался через 15 часов после смерти, а затем к 36 часам количество находок снижалось и через 48 часов стафилококки полностью отсутствовали [11]. В эти же сроки постепенно нарастало количество находок грамотрицательных и споровых грамположительных бактерий. Световой и сканирующей микроскопией обнаружены перемещения микробов с поверхности в слизистый слой подвздошной кишки уже через 24 часа после смерти [8]. Эти данные противоречат результатам опытов на животных (Ю.В. Соколова, Л.Г. Гефтер, 1947; J. Jochmann, 1906; G. Burn, 1934), в которых не обнаружили миграции микробов в брюшную полость и внутренние органы даже при повреждении целости стенок кишечника или других благоприятных (большие дозы высокопатогенных микроорганизмов, длительное сохранение трупов при температуре выше 25ºС) условиях [4, 6, 10]. Тем не менее, H. Silver и A.C. Sonnenwirth утверждали, что сохранение стерильности трупного материала возможно в течение 50 часов после смерти, если забор его производили до выделения кишечника, и не более 23 часов – в случае предварительного выделения кишечника [16].

В опытах на трупах кроликов, морских свинок и мышей (G. Burn, 1934) показано, что при температуре хранения ниже 10ºС кишечные палочки и стафилококки не проникали в ткани из очага введения даже через 96 часов посмертного периода [6]. При сохранении трупной крови из сердца в течение 4-5 лет при 4ºС 12% проб оставались стерильными [15].

Все же, несмотря на дискуссионность вопроса о так называемых микробах выхода, по мнению многих авторов, сохранение при температуре ниже 10ºС препятствует распространению микробов [5, 6].

По нашему мнению, указанные особенности посмертного инфицирования тканей трупа полезно учитывать при оценке прижизненных инфекционных заболеваний у исследуемого трупа как повреждающего воздействия биологического фактора, последующей оценке этого воздействия как вреда здоровью, а также при разработке стандартов безопасности экспертного труда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян Н.М., Алавердян М.И. К вопросу о посмертном распространении микробов в трупе. Сб. трудов БСМЭ и каф. судебной медицины Ереванского мединститута. – Ереван, 1956. – С. 221-226.
2. Движков П.П. Микрофлора трупов // Арх. патанатомии и патфизиологии. – 1938. – № 4. – С. 99-105.
3. Маслова Е.Н. Микрофлора трупа и ее диагностическое значение: автореф. дис. канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 1985. – 22 с.
4. Соколова Ю.В., Гефтер Л.Г. О посмертном распространении микробов в организме // В сб. Вопросы возрастной иммунологии. – Л.: Ленинград, 1947. – С. 313-327.
5. Эссель А.Е., Скворцов Ф.Ф. Общие вопросы микробиологического исследования трупа. Методическое пособие. – Ростов-на-Дону, 1969. – 15 с.

6. Burn G. Postmortem bacteriology // J. Infect. Dis. – 1934. – P. 395-400.
7. Carpenter H.M., Wilkins R.M.: Autopsy bacteriology: review of 2033 cases // Archives of Pathology – 1964. – 77 (4). – P. 73-81.
8. Davis C.P. Postmortem alterations of bacterial localization // In. Scann. Electron Microsc. – 1980. – 3 (4). – P. 523-526.
9. Fredette J.W. Bacteremias in the agonal period // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. – 1916. – 2 (1). – P. 180-188.
10. Jochmann J. Ergebnisse der allgemeine Pathologie und pathologishe Anatomie // Mikroskopie und Mikrochemie, Berlin, – 6 (2). – 1906. – P. 226-304.
11. Kellerman G.D., Waterman N.G., Scharfenberger L.F.: Demonstration in vitro of postmortem bacterial transmigration // American Journal of Clinical Pathology. –1976. – 66 (3). – P. 911–915.
12. Klastersky J., Daneau D., Verhest A. Significance of routine postmortem bacteriligical cultures // Pathol-biol. – 1972. – 20 (4). – P. 843-847.
13. Nehring J.R., Sheridan M.F., Funk W.F., Anderson G.L.: Studies in postmortem bacteriology: I. Necropsy sterility in three patients as long as thirty-five days postmortem // American Journal of Clinical Pathology. – 1972. – 55 (4). – P. 12-16.
14. Richey W.G., Surgeon A., Geonring C.C. Studies of bacteriemias in the agonal period // J. Med. Researh. – 1918. – 38 (2). – P. 421-427.
15. Saint-Paul M., Laine-Coiffin D., Sebald M. [et al.]. Bacteriologic prospective du sang extravase de cadavere // Med. Leg. at dommage corp. – 1973. – 6 (6). – P. 374-377.
16. Silver H., Sonnenwirth A.C.: A practical and efficacious method for obtaining significant postmortem blood cultures // American Journal of Clinical Pathology. – 1969. – 52 (5). – P. 433-437.
17. Terrense D.C., Brown A.I., Ritts R.E. Microbiological examinations of postmortem tissues // Arch. Pathol. – 1971. – 92 (3). – P. 206-211.

Джуваляков Павел Георгиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры судебной медицины и правоведения ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, начальник ГУЗ Астраханской области «Бюро судебно-медицинский экспертизы», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ф. Энгельса, 10, тел. (8512) 34-30-18, e-mail: fred3@astranet.ru

Кадочников Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела науки Федерального государственного бюджетного учреждения Минздравсоцразвития «Российский центр судебно-медицинской экспертизы», Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, 12/13, тел. (8495) 946-02-76, добавочный 223.

УДК 616.89-008.441.13-053.3-036.2
© Е.И. Каширская, А.А. Джумагазиев, М.А. Ланцева, О.М. Васильева,
Н.Р. Курбангалиева, О.В. Петрова, Н.А. Кармакова, 2011

Е.И. Каширская[1], А.А. Джумагазиев[1], М.А. Ланцева[1], О.М. Васильева[2], Н.Р. Курбангалиева[3], О.В. Петрова[4], Н.А. Кармакова[5]

НАРКОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОМАТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ОГУ «Наркологический диспансер», г. Астрахань
[3]МУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», г. Астрахань
[4]ФГУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань
[5]МУЗ «Детская городская поликлиника № 3», г. Астрахань

В статье представлен обзор литературы последних лет, затрагивающий эпидемиологические данные и последствия химической зависимости у подростков. Описаны особенности современной эпидемиологии наркотизма, психологические и социальные причины потребления психоактивных веществ, основные группы психоактивных веществ и последствия их злоупотребления подростками.

***Ключевые слова**: подростки, психоактивные вещества, зависимость.*

E.I. Kashirskaya, A.A. Djumagaziev, M.A. Lantseva, O.M. Vasileva,
N.R. Kurbangaliyeva, O.V. Petrova, N.A. Karmakova

DRUG ADDICTION IN CHILDREN: ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY AND SOMATIC CONSEQUENCES

The article deals with data of literature review of the last years taking into consideration the aspects of epidemiology and somatic consequences of chemical dependence among teenagers. There were described the peculiarities of modern epidemiology of narcotism, psychological and social reasons of usage of psychoactive substances, main groups of psychoactive means and consequences of their usage for teen-agers.

Key words: *teenagers, psychoactive substances, dependence.*

Непрерывное изменение современной социальной ситуации создает предельно нестабильную систему в обществе. Наименее адаптированные и социально незащищенные группы, к числу которых относятся молодые люди и подростки несут на себе отпечаток общей социальной неопределенности, неуверенности и тревожности. В результате этого на первый план в ряду медико-социальных проблем выдвигаются проблемы потребления психоактивных веществ (ПАВ) данной категорией людей [11].

В России в 90-е годы, характеризующиеся нестабильностью экономической и социальной ситуации, изменениями в системе личностных ценностей, произошло резкое увеличение численности подростков злоупотребляющих различными ПАВ [4]. Среди молодежи традиционное советское мировоззрение стало вытесняться гедонистическим – стремлением получать максимальное удовольствие любым доступным путем «здесь и сейчас». По данным Кошкиной Е.А. с 1990 г. по 2000 г. количество подростков, состоящих на диспансерном учете в психоневрологических и наркологических диспансерах, увеличилось в 13 раз. Уровень заболеваемости наркоманиями среди подростков был почти в 2 раза выше, чем среди всего населения, а токсикоманиями – в 8 раз [10]. В подростковой среде злоупотребление наркотиками с вредными последствиями происходило в 4,3 раза чаще, чем среди всего населения, а ненаркотическими психоактивными веществами – в 10 раз чаще [6]. С 1991-1999 гг. показатель болезненности наркоманией среди подростков увеличился в 15 раз, а заболеваемости - в 13,6 раза [10]. Распространенность употребления наркотиков с вредными последствиями возросла в 4,5 раза [9]. Отмечался устойчивый рост заболеваемости и распространенности алкоголизма. Число впервые диагностированных подростков, больных алкоголизмом, повысилось в 1,5 раза. А болезненность алкоголизмом увеличилась на 27%. Появились случаи и росли показатели алкогольных психозов среди подростков. Рост показателей болезненности и заболеваемости токсикоманией в подростковой среде был не столь значителен. Как раз в те годы, когда отмечался резкий рост числа впервые выявленных больных наркоманиями подростков, показатели учтенной заболеваемости токсикоманиями были самые низкие, т.е. происходила замена, переход с ненаркотических ПАВ на наркотики [9, 10].

Ситуация по распространению наркологической патологии среди подросткового населения в Астраханской области (АО) развивалась в соответствии с общими тенденциями в РФ и была достаточно напряженной. Рост числа наркоманий, алкоголизма, токсикоманий и злоупотреблений ПАВ в АО сопровождался при ряде нозологий цифрами, превышающими общероссийские показатели заболеваемости и болезненности среди подростков. Так, в 1999 г. показатели первичной заболеваемости и учтенной распространенности алкоголизма были выше соответственно в 2,0 и 2,6 раза, употреблений с вредными последствиями (УВП) алкоголя – в 2,5 и 2,6 раза, УВП наркотических веществ – в 1,3 и в 1,8 раза. Показатель болезненности среди подростков, взятых под наблюдение в связи с УВП ненаркотических средств, превышал общероссийские данные в 1,3 раза. В итоге показатели учтенной распространенности 1999 г. вывели АО на 4-е место среди 80 регионов РФ по подростковому алкоголизму, на 5-е – по УВП алкоголя и на 8-е место – по УВП наркотических веществ [10].

Вместе с тем, ниже общероссийских данных, были показатели заболеваемости и болезненности наркоманией (в 1,5 и 1,6 раза соответственно) и болезненности токсикоманией (в 1,4 раза). Заболеваемость токсикоманией и УВП ненаркотических средств среди подростков увеличивалась в соответствие с общероссийскими тенденциями и была примерно на том же уровне [10].

Пик распространенности наркологических расстройств среди несовершеннолетних в АО пришелся на 2002 год, когда этот показатель составил 966,3 на 100 тыс. детского населения или почти 1% несовершеннолетнего населения АО. Наибольший показатель первичной заболеваемости наркологическими расстройствами в АО отмечался в 2003 год.

Большинство зарегистрированных наркологических расстройств (95%) среди несовершеннолетних АО представлено УВП для здоровья ПАВ, без формирования синдрома зависимости. Самым распространенным ПАВ был и остается алкоголь. Среди учтенных несовершеннолетних потребителей ПАВ 70% составляют потребители алкоголя. В последние годы, после выраженного подъема показателей болезненности и заболеваемости УВП алкоголя в 2002-2003 гг., происходит медленное их снижение, но стабильно высокими остаются показатели болезненности и первичной заболеваемости УВП наркотических веществ. Такую ситуацию можно объяснить доступностью и относительной дешевизной кустарно изготовленных препаратов из конопли, поскольку АО является благоприятным природным ареалом для произрастания дикорастущей конопли.

После подъема показателей болезненности и первичной заболеваемости наркоманией среди несовершеннолетних в АО в 2001-2002 году, в последующие годы произошло значительное их снижение. Также в послед-

ние годы отмечается стабильное снижение показателей распространенности и первичной заболеваемости хроническим алкоголизмом, а в 2008 г. исчезновение случаев впервые выявленного хронического алкоголизма среди несовершеннолетних в АО.

Однако следует отметить, что в сравнительном аспекте с показателями РФ уровни болезненности и первичной заболеваемости наркологическими расстройствами среди подростков АО остаются высокими (табл.). Так, в 2007-2008 гг. показатели болезненности и первичной заболеваемости УВП наркотических веществ в АО в 2-3 раза превышали показатели в РФ. Показатель болезненности УВП наркотических веществ в АО занимал 5 место среди 83 регионов РФ. Более высокими по сравнению с общероссийскими данными были показатели выявляемости первичных больных и учтенной распространенности УВП алкоголя среди подростков АО. Вместе с тем показатели первичной заболеваемости и болезненности хроническим алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией и УВП ненаркотических веществ были ниже общероссийских данных. Особенно низкие цифры (ниже общероссийских в 14-16 раз) отмечались по учтенной распространенности токсикомании и хронического алкоголизма.

Таблица

Сравнительная характеристика учтенной распространенности и первичной заболеваемости наркологическими расстройствами среди подростков 15-17 лет Астраханской области и России в 2007-2008 годах (на 100 тыс. населения)

Наркологические расстройства	2007				2008			
	Болезненность		Заболеваемость		Болезненность		Заболеваемость	
	АО	РФ	АО	РФ	АО	РФ	АО	РФ
Наркологические расстройства, всего	3207,6	2085,3	1075,1	841,0	2455,7	2153,7	950,4	879,8
Алкоголизм и алкогольные психозы	24,4	35,4	4,4	14,1	2,3	30,7	-	11,8
Наркомания	31,1	27,8	4,4	14,8	6,9	25,7	2,3	11,6
Токсикомания	4,4	73,4	-	11,9	4,6	66,4	4,6	9,0
Употребление с вредными последствиями: алкоголя	2343,5	1549,3	826,4	670,0	1762,0	1654,1	756,1	727,3
Употребление наркотиков	619,8	168,0	186,6	74,6	469,4	156,1	143,4	68,8
Употребление ненаркотических ПАВ	184,4	231,5	53,3	55,7	210,4	220,7	43,9	51,2

Главной особенностью современной эпидемиологии наркотизма, особенно в больших городах, стала тенденция к снижению нижней возрастной границы начала наркотизации до 12-15 лет [1].

Если говорить о мотивах употребления ПАВ, то необходимо отметить две главные группы причин потребления ПАВ. Первая – это поиск удовольствия, увеличения активности, искусственной эйфории, стремление выглядеть взрослее. Вторая – это попытка при помощи химических веществ избавиться от неприятных переживаний и состояний [4]. Считалось, что первая причина характерна для детей в возрасте 10-17 лет. Однако, исследования последних лет показали, что психологические причины тяги лежат глубже и заключаются, не только в иллюзорных возможностях удовлетворения желаний, но и в психологических и социальных условиях, которые толкают человека на этот путь. У детей, страдающих зависимостью от ПАВ, отмечаются сложные социальные и микросоциальные условия развития, которые способствуют формированию деструктивного жизненного сценария [11]. Одним из главных мотивов потребления ПАВ у детей является чувство подражания компании (33,7%). На втором месте стоит стойкое влечение, непреодолимая тяга к ПАВ (5,9%). Четыре процента детей называют мотивом простой детский интерес к неизведанному – любопытство. Еще 3,0%, таким образом, утверждаются, и по 2,0% детей ищут в применении ПАВ расслабление, веселье, эйфорию, спасение от скуки [8].

В настоящее время актуальность подростковой химической зависимости обусловлена еще и тем, что распространение ПАВ от более благополучных слоев к бедным слоям, недоступность «чистых» дорогостоящих наркотиков, определяет выбор дешевых одурманивающих средств, что отражается на течении болезни и на характере последствий хронической интоксикации [7]. Согласно последним исследованиям большинство несовершеннолетних АО, поступающих в наркологический диспансер, имеют диагноз «УВП того или иного ПАВ» (93,0%). Признаки сочетанного употребления ПАВ отмечаются у 60,4% детей. Наиболее часто дети злоупотребляют алкоголем (76,2%), производными каннабиса (62,4%), табачными изделиями (42,6%) и ароматическими летучими веществами (39,6%), реже – галлюциногенами (4,0%), производными опия и транквилизаторами (1,0%). У 44,6% детей выявляются признаки сформированной табачной зависимости. Наркомания отмечается в 2,0% случаев, токсикомания – у 5,0% детей [8]. Действительно, в настоящее время среди подростков предпочтение отдается препаратам с галлюциногенным эффектом (гашиш, летучие ароматические вещества) [7]. Эпи-

демиологические исследования, проведенные в США в 2000-е годы, обнажили масштабы проблемы злоупотребления каннабиоидами. Было выяснено, что более половины взрослых жителей страны в прошлом имели опыт применения марихуаны и около 30% продолжали ее регулярное употребление [22]. Позже часть потребителей ищет новые виды наркотиков и переходит на более сильные ПАВ [4].

Каннабиоиды являются высоко жирорастворимыми веществами и накапливаются в жировых тканях организма [7]. Долгое время экспериментальные работы не выявляли проявлений физической зависимости после хронического введения каннабиоидов. Со временем были получены данные, доказывающие способность производных каннабиса вызывать зависимость. Выраженность аддиктивного потенциала позволяет некоторым исследователям включать каннабиоиды в группу «тяжелых наркотиков» [18, 21, 27]. Каннабиоиды оказывают на мозг столь же тяжелое действие, как и другие наркотики, поскольку влияют на общие нейрохимические системы. При их хроническом употреблении развиваются нарушения психомоторных и познавательных функций, нарастает деградация личности [4, 28]. В подростковом и юношеском возрасте потребление каннабиса ассоциируется с развитием депрессии, склонностью к суициду, насилию, криминальным действиям и потреблению других ПАВ. Немногочисленные исследования соматического статуса выявляют поражение сердечно-сосудистой, дыхательной, репродуктивной и иммунной систем. Отмечается повышение риска возникновения рака легких [4]. По данным Астраханского наркологического диспансера пробы и использование производных каннабиса происходят в 73,3% случаев среди детей, состоящих на учете [8]. Ранние соматические признаки поражения внутренних органов чаще всего можно определить по изменению биохимических маркеров поражения миокарда, печени, эндокринной системы. Так, злоупотребление производными каннабиса детьми вызывает повышение показателя аспартатаминотрансферазы (АсАТ) ($r=0,45$, $p=0,049$), а при продолжении употребления в течение нескольких лет – уровня свободного трийодтиронина (T_3) ($r=-0,43$, $p>0,05$), тироксина (T_4) ($r=0,29$, $p=0,044$) и пролактина ($r=0,58$, $p>0,05$) [8].

Реже в подростковом возрасте встречается гашишно-опийная полинаркомания. Начинается она со злоупотребления гашишем и формирования патологического влечения к нему. Присоединение опиатов происходит чаще после совершеннолетия, и длительное время может не сопровождаться отказом от курения гашиша. На фоне гашишемании зависимость от опиатов формируется очень быстро [12]. Длительное злоупотребление опиатами сопровождается развитием функциональных и органических поражений практически всех внутренних органов. Происходит снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета, которое ведет к развитию инфекционных заболеваний и формированию хронически текущего инфекционного процесса. Неврологические расстройства проявляются нарушением памяти [2], синдромом вегетативной дисфункции, экстрапирамидный и пирамидной недостаточности, мозжечковыми нарушениями, токсической энцефаломиелопатией и эмоциональными нарушениями [14, 23]. Соматические и неврологические осложнения становятся причиной смерти больного опийной наркоманией после достижения стажа болезни в 10-15 лет. В отличие от соматических расстройств изменения личности обнаруживаются уже на самых ранних этапах заболевания. Больные становятся все более «на одно лицо». Лживость, черствость, эмоциональное огрубение, утрата альтруистических чувств – неотъемлемые проявления их личности [7].

В последние годы особо заметное распространение среди подростков получили заболевания, связанные с употреблением летучих соединений и средств бытовой химии. Летучие растворители (ЛР) применяют преимущественно подростки 11-13 лет. В более старшем возрасте количество потребителей ЛР снижается и в зрелом возрасте сходит на нет. Применение этих средств обычно происходит в группе и связано с появлением «наркоманического лидера». В России наиболее популярными летучими соединениями стали гексан, ацетон, карбофос, дихлофос, лаки, нитрокраски, клей [1]. Систематическое применение ЛР приводит либо к развитию токсикомании, либо к поиску других ПАВ. Несмотря на «легкость» (по мнению подростков) данных ПАВ, психическая зависимость при этой форме токсикомании может достигать значительной степени. В редких случаях может возникнуть и физическая зависимость, хотя правильнее говорить об их единстве, поскольку зависимость как субстрат патологического процесса одна [4, 7]. Выраженность абстинентного синдрома зависит от возраста ребенка. У пациента 12-14 лет он не очерчен, у токсикоманов 16-17 лет – выражен значительно [1]. В АО опыт применения ЛР имеют 45,5% детей, из числа состоящих на учете в наркологическом диспансере. Наиболее часто детьми применяется бесцветный лак (27,7%). Предпочтение отдается также клею (20,9%), бензину (5,9%), краске, газу от зажигалок (2,0%), растворителям и морилке (1,0%). Средний возраст первых проб соответствует 11,6±0,4 годам жизни [8].

Злоупотребление летучими органическими веществами (ЛОВ) вызывает задержку психического и физического развития. Систематическое употребление ЛОВ на протяжении всего одного-двух месяцев вызывает изменение личности, утомляемость, расстройства запоминания, аффективную лабильность. Активный прием ЛОВ в течение 2-х лет формирует значительное интеллектуальное и волевое снижение, расстройство поведения и стойкие когнитивные нарушения, лежащие в основе токсической энцефалопатии [25]. Согласно последним исследованиям между употреблением ЛР и снижением у детей интеллектуально-мнестических функций отмечается прямая корреляционная зависимость ($r=0,25$, $p<0,05$) [8].

Среди соматических расстройств выделяются тотальное поражение верхних дыхательных путей, тяжелые нарушения функции печени, почек, сердца, иммунной системы, снижение остроты зрения, слуха, полиневропатии [1, 4, 7, 16]. Ранние соматические признаки поражения внутренних органов у детей, злоупотребляющих ЛР, чаще всего характеризуются изменениями биохимических маркеров поражения миокарда, печени и

эндокринной системы. Так, например, с увеличением стажа употребления ЛР повышается уровень тропонина Т (r=0,53, p=0,02). При регулярном употреблении ЛР (r=0,32, p>0,05), особенно, незадолго до обращения в наркологию (r=0,43, p=0,006) происходит увеличение АсАТ. При систематическом злоупотреблении ЛР детьми увеличивается печеночная лактатдегидрогеназа (ЛДГ-П) (r=0,65, p=0,016). У детей, употребляющих такие ЛР, как газ от зажигалок (r=0,32, p=0,02) и бензин (r=0,32, p=0,02), повышается уровень тиреотропного гормона (ТТГ). Ежедневное злоупотребление ЛР с развитием галлюцинаций способствует увеличению показателя свободного T_3 (r=0,58, p=0,0086). Вместе с тем, выявляется отрицательная корреляция между уровнем свободного T_3 и злоупотреблением бензином (r=-0,33, p=0,02). Злоупотребление или регулярное употребление ЛР оказывает негативный эффект на выработку тестостерона у мальчиков (соответственно r= -0,31, p=0,03 и r= -0,48, p=0,04). При токсикомании (r=-0,31, p=0,028) и при возникновении стойкого влечения к ЛР (r=-0,35, p=0,012) снижается уровень дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) [8].

Особенно негативно сказывается на здоровье подрастающего поколения сочетанное употребление разных ПАВ. Наиболее часто дети употребляют пары токсических веществ в сочетании с лекарственными препаратами (46%). Реже сочетают лекарственные препараты с алкоголем (10%) и почти в половине случаев принимают различные спиртные напитки (44%) [15]. При этом у 49,5% детей определяется отставание в физическом развитии, у 11,9% – снижение весовых и у 1,0% – ростовых показателей. Снижение интеллектуально-мнестических функций определяется у большинства детей (76,2%) [8]. На фоне сочетанных употреблений ПАВ достоверно чаще встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы в виде функциональной кардиомиопатии, вегетососудистой дистонии [3]. Так, приглушенность сердечных тонов отмечается у 9,0% человек. У 8,0% детей в V точке выявляется мягкий систолический шум и у 18,8% человек – нарушения ритма сердца. Изменения на ЭКГ фиксируются у 43,7% человек, чаще всего в виде нарушений ритма (23,4%), проводимости (23,4%), метаболических и дистрофических нарушений (15,6%) [8].

Следует отдельно отметить, что этап поискового наркотизма в большинстве случаев эволюционирует в алкоголизм [1]. Алкоголь был и остается наиболее распространенным ПАВ в подростковой среде [12]. При наследственной предрасположенности потребление алкоголя даже в небольших дозах сопровождается повышенным риском токсических осложнений в виде легочных заболеваний, болезней органов кровообращения, пищеварения и печени [4]. Во всех внутренних органах больного, страдающего алкоголизмом, прогрессируют дистрофические, атрофические и склеротические процессы [24]. Большинством исследователей отмечено отрицательное влияние алкоголя на когнитивные функции – ослабление мышления, памяти, внимания, интеллекта, процессов познавательной деятельности и обучения [5, 17]. Связано это с тем, что токсическое действие алкоголя приводит к деструктивно-дистрофическим изменениям мозговых структур или нарушению их обмена веществ [26]. У подростков злоупотребление алкоголем приводит к снижению объема гиппокампа [20], а у взрослых мужчин – уменьшению размеров мозга вследствие алкогольдозозависимой дегенерации нейронов [22]. Рядом исследователей подчеркивается важность и самостоятельность патологии печени, возникшей вследствие алкогольной интоксикации, как фактора, утяжеляющего течение алкоголизма и ведущего к ухудшению высших психических функций у больных. Второй по важности терапевтической мишенью является коррекция соматоневрологических нарушений, связанных с токсическим действием алкоголя [5]. Кардиотоксическое действие алкоголя приводит к повышению уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (r=0,36, p=0,0097) и АсАТ (r=0,31, p=0,05). При употреблении алкоголя отмечаются изменения в функционировании эндокринной системы в виде увеличения секреции свободного T_3 (r=0,55, p=0,001), тестостерона (r=0,29, p=0,04) и ДГЭА-С (r=0,30, p=0,03) в сыворотке крови детей [8].

В последнее время табакокурение стало неотъемлемой частью подростковой среды [29]. Большинство детей, злоупотребляющих ПАВ, курят. Курение сигарет усиливает нарушенный приемом ПАВ основной обмен и выделение катехоламинов [30]. Сочетанное употребление никотина и алкоголя повышают риск гипертонической болезни, заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта [13] и развития плоскоклеточного рака органов головы и шеи [19]. У детей злоупотребляющих никотином статистически достоверно увеличивается уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) (r=0,30, p=0,04), ЛДГ-П (r=0,42, p=0,0025) и уменьшается уровень пролактина в сыворотке крови (r=-0,75, p<0,001) [8].

Таким образом, до сих пор остается нерешенной проблема употреблений ПАВ с вредными последствиями для здоровья среди детского населения и коррекция ранних токсических висцеропатий, возникших вследствие воздействия ПАВ на организм ребенка.

К сожалению, в РФ отсутствует система активного выявления несовершеннолетних, страдающих наркологическими расстройствами. Российское федеральное законодательство в начале 1990-х годов было сформировано таким образом, что наркологические учреждения не имеют законодательно закрепленного права активно выявлять несовершеннолетних, употребляющих ПАВ. Большинство из общего количества наблюдаемых детей и подростков охвачены обучающимся процессом, и именно там необходимо проводить основные мероприятия по выявлению потребителей ПАВ. Невозможно проводить разовое тестирование на предмет употребления наркотиков – это также запрещено законом, и этот этап первичной выявляемости уходит от психиатров-наркологов. А проблема пьянства родителей, отсутствие мер воздействия и принуждения к лечению не позволяют рассчитывать, что детей-сирот при живых родителях, пополняющих ряды потребителей ПАВ, станет меньше. Внесение изменений в законодательство и разработка программ по проведению добровольных медицинских осмотров несовершеннолетних позволит обеспечить раннюю выявляемость лиц, употребляющих ПАВ,

проводить коррекцию их соматических последствий и будет являться дополнительной психологической преградой на пути подростков к ПАВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Великанова Л.П., Меснянкин А.П., Каверина О.В. [и др.]. Избранные вопросы наркологии / под ред. Л.П. Великановой. – Астрахань: АГМА, 2005. – 364 с.
2. Гольдрин С.Э. Особенности памяти и мышления больных героиновой наркоманией // Наркология. – 2003. – № 5. – С. 40-43.
3. Даутов Ф.Ф., Карпов А.М., Ахметзянова Э.Ф. [и др.]. Состояние здоровья школьников, приобщенных к употреблению психоактивных веществ // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 5. – С. 385-387.
4. Иванец Н.Н. Лекции по наркологии / под ред. Н.Н. Иванец. – М.: Медпрактика, 2001. – 343 с.
5. Иванец Н.Н. Национальный научный центр наркологии: результаты работы за 20 лет // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 09, № 1. – С. 5-11.
6. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Героиновая наркомания (постабстинентное состояние: клиника и лечение). – М.: Медпрактика, 2000. – 121 с.
7. Иванец Н.Н., Тюльпин Ю. Г., Чирко В.В. [и др.]. Психиатрия и наркология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 832 с.
8. Каширская Е.И. Клинико-биохимическая оценка и прогнозирование состояния здоровья детей, развивающихся под воздействием психоактивных веществ: автореф. дис. …д-ра мед. наук – Астрахань, 2010. – 48 с.
9. Кошкина Е.А. Распространенность алкоголизма и наркомании среди населения России // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 04, № 3. – С.87-89.
10. Кошкина Е.А., Корчагина Г.А., Шамота А.З. Заболеваемость и болезненности алкоголизмом и наркоманиями в Российской Федерации. – М., 2000. – 276 с.
11. Менделевич В.Д., Казанцев С.Я., Менделевич Е.Г. [и др.]. Психиатрия и наркология / под ред. В.Д. Менделевич. – М.: Издател. Центр и Академия, 2005. – 368 с.
12. Москаленко В.Д. Индивидуальные и семейные факторы риска и защиты от злоупотребления психоактивными веществами подростками // Наркология. – 2004. – № 11. – С. 63-68.
13. Овчаров В.К., Какорина Е.Н., Мальшев В.П. [и др.]. Распространенность вредных привычек и состояние здоровья // Бюллетень НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением. – 2001. – № 2. – С. 17-24.
14. Одинак М.М., Шамрей В.К., Гайкова О.Н. [и др.]. Неврологические нарушения при хронической интоксикации опиоидными наркотиками // Наркология. – 2003. – № 4. – С. 36-40.
15. Почивалов А.В., Мошурова Л.В., Блинова А.С. [и др.]. Социальные болезни у детей // Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2007. – 553 с.
16. Chernobrovkina T.V., Arkavy I.V., Ibragimova M.V. The analysis of drugs and alcohol abuse spectrum and it's somatic and neurobiological complication in girls teenagers of high risk social group: Abstr. 6th Congr. Eur. Soc. Biomed. Res. Alcohol., Stockholm, 28 June - 1 July, 1997: ESBRA. 1997. // Alcohol and Alcohol. – 1997. – Vol. 32, № 3. – P. 376.
17. Corral M.M., Holgufn S.R., Cadaveira F. Neuropsychological characteristics in children of alcoholics: Familial density // J. Stud. Alcohol. – 1999. – Vol. 60, № 4. – P. 509-513.
18. Costentin J. Recent neurobiological data on cannabis // Bull. Acad. Natl. Med. – 2002. – Vol. 186. – P. 319-328.
19. De Andrade M., Amos C.I., Foulkes W.D. Segregation analysis of squamous cell carcinoma of the head and neck: Evidence for a major gene determining risk // Ann. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62, № 6. – P. 505-510.
20. De Bellis Michael D., Clarc D.B., Beers S.R. [et al.]. Hippocampal volume in adolescent – onset alcohol use disorders // Am. J. Psychiat . – 2000. – Vol. 157, № 5. – P. 737-744.
21. Gruber A.J., Pope H.G. Marihuana use among adolescents // Pediatr. Clin. North Am. – 2002. – Vol. 49. – P. 389-413.
22. Halliday G., Harding A. What drives an alcoholic's thirst? // Search . – 1996. – Vol. 27, № 8. – P. 254-256.
23. Long H., Deore K., Hoffman R.S. [et al.]. Heroin-inducer leuko-encephalopathy due to chasing the dragon: Annual Meeting of North American Congress of Clinical Toxicology, Palm Springs, Calif., Sept. 24-29. 2002 // J. Toxicol. Clin. Tohicol. – 2002. – Vol. 40, № 5. – P. 654.
24. Mann K., Ackermann K., Junng M. [et al.]. The telescope effect: Do alcohol dependent women develop physical consequences faster than men? Abstr. 6th Congr. Eur. Soc. Biomed. Res. Alcohol., Stockholm, 28 June - 1 July, 1997: ESBRA. 1997. // Alcohol and Alcohol. – 1997. – Vol. 32, № 3. – P. 322.
25. Rosenberg N.L., Grigsby J., Dreisbach J. [et al.]. Neuropsychologic impairment and MRI abnormalities associated with chronic solvent abuse. // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. – Vol. 40, № 1. – P. 21-34.

26. Schott K., Schafter G., Gunther A. [et al.]. T-wave response: A sensitive test for latent alcoholic polyneuropathy // Addict Biol. – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 315-319.
27. Solowij N., Grenger B.F.S. Are the adverse consequences of cannabis use age-dependent? // Addiction. – 2002. – Vol. 97, № 9. – P. 1083-1086.
28. Tanda G., Goldberg S.R. Cannabinoids: reward, dependence, and underlying neurochemical mechanisms – a review of recent preclinical data // Psychopharmacology (Berl). – 2003. – Vol. 169. – P. 115-134.
29. Walker J.F., Kane C.J. Effects of body mass on nicotine-induced thermogenesis and catecholamine release in male smokers // Shengli xuebao. Acta physiol Sin. – 2002. – Vol. 54, № 5. – P. 405-410.
30. Wickelgren I. Marihuana Harder then thought? // Science. – 1997. – Vol. 276, № 5321. – P. 1967-1968.

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 48-16-39, e-mail: kmn2001@mail.ru

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 48-16-39, e-mail: anver_d@mail.ru

Ланцева Марина Алексеевна, клинический ординатор кафедры поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 48-16-39, e-mail: m.lant@mail.ru

Васильева Ольга Михайловна, заведующая детским отделением ОГУ «Наркологический диспансер», Россия, 414028, г. Астрахань, ул. Адмирала Нахимова,70, тел. (8512) 30-54-99, e-mail:dispanser2006@yandex.ru

Курбангалиева Нурия Равильевна, врач клинико-лабораторной диагностики МУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Красная Набережная, 43/2, тел. (8512) 51-29-21, e-mail:cpsir2010@inbox.ru

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, 4, тел. (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru

Кармакова Нина Анатольевна, заведующая детским поликлиническим отделением МУЗ «Детская городская поликлиника № 3», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Куликова, 61, тел. 8-908-612-10-24

УДК 616.831-092:616.61
© И.В. Кладова, В.Н. Кивва, Д.Ш. Дубина, А.Х. Галимзянова, Н.Б. Страхова, Т.П. Белобородова, Е.В. Нелина, 2011

И.В. Кладова[1,2], В.Н. Кивва[3], Д.Ш. Дубина[3], А.Х. Галимзянова[3], Н.Б. Страхова[1], Т.П. Белобородова[1], Е.В. Нелина[4]

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

[1]ГУЗ «Областная больница № 2», г. Ростов-на-Дону
[2]ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России
[3]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[4]Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи № 2», г. Ростов-на-Дону

В обзоре обобщены результаты отечественных и зарубежных исследований, раскрывающие основные патогенетические аспекты формирования поражения головного мозга у пациентов с хронической почечной недостаточностью. В качестве ведущих патогенетических механизмов поражений головного мозга при ХПН могут рассматриваться уремия, нарушение адекватного кровообращения, гипоксия, дислипидемия, хроническое воспаление, а также артериальная гипертензия и анемия.

***Ключевые слова**: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, головной мозг, энцефалопатия.*

I.V. Kladova, V.N. Kivva, D.Sh. Dubina, A.H. Galimzyanova, N.B. Strahova, T.P. Beloborodova, E.V. Nelina

PATHOGENETIC ASPECTS OF DAMAGE FORMATION IN BRAIN AMONG PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

The article deals with summed results of native and foreign investigations discovering the main pathogenetic aspects damage of formation in the brain of the patients with chronic renal insufficiency. The main mechanisms of damage may be considered such

factors as uremia, disturbance of adequate blood circulation, hypoxia, dyslipidemia, chronic inflammation and also arterial hypertension and anemia.

Key words: *chronic renal insufficiency, hemodialysis, brain, encephalopathy.*

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что клиническая тяжесть, качество и продолжительность жизни у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в долгосрочной перспективе определяется наличием сопутствующей патологии [1, 16]. Известно, что патология внутренних органов, особенно сердечно-сосудистая, начинает формироваться по мере прогрессирования хронических заболеваний почек и может выявляться задолго до их терминальной стадии. В частности, гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у 30% больных обнаруживается уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин, а в терминальной стадии у гемодиализных больных ее частота составляет 75% [4, 16]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается в 28-41% случаев у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, а хроническая сердечная недостаточность – в 31-40% [4, 21]. Смертность от инфаркта миокарда, развития сердечной недостаточности, аритмии, гипертрофии левого желудочка значительно выше (в 10-20 раз), чем в общей популяции [10, 25].

Не менее серьезной проблемой, которая стоит на пути дальнейшего улучшения результатов лечения больных с ХПН, являются различные неврологические расстройства. Во-первых, развитие церебральных сосудистых катастроф занимает важное место среди причин смерти пациентов с ХПН, а во-вторых, мозговые структуры оказываются наиболее уязвимы в отношении развивающихся при ХПН гипоксических, микроциркуляторных и метаболических нарушений, что неизбежно сопровождается развитием неврологического дефицита, являющегося главной причиной социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни нефрологических больных [16, 19].

По данным различных авторов, частота неврологических проявлений у пациентов, в частности на программном гемодиализе, составляет от 40 до 90 % [14, 24]. Летальность от неврологических осложнений составляет 7–25 %, а среди больных с развившимся инсультом – 80-90 %. К наиболее частым расстройствам относятся острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, уремическая полиневропатия [24].

К сожалению, при всей очевидности проблемы неврологических нарушений у пациентов, страдающих тяжелой почечной недостаточностью, ей не уделяется должного внимания. В условиях активного развития современных технологий, позволяющих очень долго продлевать жизнь пациентов даже при крайне тяжелых поражениях почек, значение сохранности неврологического статуса пациента трудно переоценить. На наш взгляд, сегодня становится необходимым не только констатация факта наличия какого-либо неврологического расстройства, но и требуется более глубокий анализ этиопатогенетических факторов его возникновения и прогрессирования, создание системы объективизации для выработки тактики адекватного ведения пациентов этой категории и эффективной терапии [16].

Попробуем проанализировать возможные механизмы повреждения головного мозга у пациентов с ХПН, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ).

Общеизвестно, что у больных терминальной стадией ХПН рано или поздно развивается так называемая уремическая энцефалопатия [2].

К возникновению и прогрессированию морфологических церебральных расстройств по типу энцефалопатии могут приводить многие заболевания и состояния, при которых имеет место сочетание факторов ишемического, гипоксического и метаболического поражения мозга, оказывающих выраженное негативное воздействие на сосудистое микроциркуляторное русло. Формирующиеся в конечном итоге энергетические, метаболические сдвиги, нарушения нейрональной активности и вторичные нейротрансмиттерные расстройства в результате ишемии и гипоксии у больных с любым видом энцефалопатий определяют их патоморфологическую и клиническую картину, в частности, когнитивный и очаговый неврологический дефицит [8].

Патогенез уремической энцефалопатии сегодня связывают, в основном, лишь с двумя механизмами: влиянием уремических токсинов и нарушениями кровообращения в сосудах, обеспечивающих адекватный кровоток в головном мозге. Сам термин «уремическая энцефалопатия» сразу вводит в заблуждение, поскольку предполагает доминирование некоего токсического механизма повреждения мозга за счет влияния уремии. В то же время, результаты исследований авторитетного отечественного невролога Ю.С. Мартынова, свидетельствуют о том, что развитие энцефалопатии и отдельных неврологических синдромов, может осложнить и субкомпенсированную недостаточность почек, когда явлений азотемии по существу еще нет. Более того, первые преимущественно субъективные признаки энцефалопатии (головная боль, утомляемость, раздражительность и др.) нередко появляются еще в компенсированной (латентной) стадии почечной недостаточности [9].

Поэтому кажется вполне логичным предположение, что ХПН, трактуемая в настоящее время как «васкулопатическое состояние» [15], может приводить к органным поражениям, в том числе и головного мозга, разными патогенетическими путями.

Так, результаты клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали, что в развитии, например, кардиальной патологии при ХПН играют роль как факторы, присущие общей популяции (возраст, курение, артериальная гипертензия, нарушение метаболизма липидов), так и механизмы, связанные с природой поражения почек (например, сахарный диабет), а также влияния, обусловленные непосредственно почечной недостаточностью и не зависящие от ее причины (например, сама по себе артериальная гипертония и стойкая,

длительная уремия) [4]. А среди механизмов, непосредственно связанных с уремией, выделяют, прежде всего, анемию, дисэлектролитемию, гиперфосфатемию, вторичный гиперпаратиреоз и гипергомоцистеинемию. Не менее серьезное значение придается нарушениям, связанным со свойственным уремии оксидативным стрессом и часто возникающим так называемым синдромом хронического системного воспаления. Значение нейрогуморальных сдвигов и повышения в крови уровня кардиодепрессивных факторов, определяемых собирательным понятием «уремические токсины», также широко обсуждается в литературе [14, 16].

Существует точка зрения, что быстрая обратимость церебральных нарушений в случае коррекции уремии свидетельствует об их преимущественно функциональном характере [2].

Вопрос о том, какие из вышеперечисленных механизмов являются определяющими в развитии сердечно-сосудистых и неврологических осложнений, в настоящее время остается открытым.

Согласно современным представлениям, изложенным в работах Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой и др., тяжесть повреждения вещества мозга (от нарушений корково–подкорковых взаимоотношений до мезэнцефально–диэнцефальных и стволовых расстройств) и дезинтеграция регуляторно-трофической деятельности центральной нервной системы обусловлена, прежде всего, воздействием гипоксии. Снижение энергетического потенциала нервной ткани при гипоксии является триггерным механизмом активации повреждающего постишемического каскада с выбросом лактата, дестабилизацией и конформационными изменениями мембран и ионоселективных каналов. Главной причиной негативных последствий даже кратковременной ишемии и гипоксии является образование при неполном восстановлении кислорода высокореакционных, а потому токсичных свободных радикалов или продуктов, их генерирующих. Следствием этого является избыточное накопление возбуждающих аминокислот, снижение синтеза дофамина при одновременном увеличении продукции серотонина, лавинообразное поступление в клетки ионов кальция, распад клеточных мембран, нарушение механизмов синаптической передачи. Все это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, развитию вазоспазма и внутрисосудистого стаза, усугублению ишемии. Следовательно, важным фактором сохранения нейроглиальных структур в условиях ишемии и гипоксии является поддержание стабильного церебрального кровотока [5].

Между тем, к настоящему времени известно небольшое число работ, преимущественно зарубежных, посвященных оценке состояния мозгового кровотока у больных с терминальной ХПН, получающих ЗПТ. В результате исследования мониторинга церебральной гемодинамики on-line Metry G. с соавторами не показали существенного снижения церебрального кровотока во время гемодиализа [22].

В отечественном исследовании А.П. Ильина с соавторами с участием 47 пациентов с ХПН в возрасте от 55 до 73 лет не зафиксировано значимых изменений показателей кровотока в мозговых сосудах при проведении гемодиализа. Лишь у больных с сопутствующей систолической и диастолической дисфункцией миокарда показано увеличение общего периферического сопротивления и более выраженное снижение эластичности мозговых артерий с усилением в ряде случаев ортостатической реакции [7].

Вместе с тем, по мнению проф. Е.И. Гусева, несмотря на универсальные закономерности поражения мозговых структур, процесс церебральной ишемии всегда индивидуален, особенности его течения определяются не только объемом зоны необратимого повреждения мозга вследствие полного прекращения кровотока, но и уровнем метаболизма мозга, статусом и реактивностью нервной, иммунной, эндокринной систем организма. Поэтому, в настоящее время помимо гемодинамической теории развития цереброваскулярной патологии интерес исследователей все больше привлекают нейроиммунологические и эндокринные механизмы формирования поражения головного мозга. Существенно изменились представления о роли иннервации мозговых сосудов, функционировании эндотелия, о значении биохимических и иммунологических нарушений в возникновении ишемических расстройств [5].

Значимая роль в развитии неврологического дефицита, в частности при ишемическом инсульте принадлежит локальному воспалению, микроциркуляторным нарушениям, повреждению гематоэнцефалического барьера и аутоиммунной агрессии. Последняя сопровождается утратой иммунной толерантности, активацией клеточного и гуморального иммунитета, что приводит к образованию и увеличению как органоспецифических антител (антитела к основному белку миелина и фактору роста нервов), так и органонеспецифических антител (анти-ДНК), провоспалительных цитокинов [3]. Все это ведет, в конечном счете, к гибели нейронов и глии, усугублению клинической симптоматики.

Выявлено патологическое воздействие на ЦНС паратгормона, лептина и эндогенных гуанидиновых соединений: (гуанидинсукциновая кислота (GSA), метилгуанидин (MG), креатинин (CTN)), нарушение метаболизма которых происходит при ХПН. GSA, MG и CTN дозозависимо блокируют тормозные ГАМК-эргические и глициновые рецепторы; CTN, гуанидин и MG блокируют тормозные магниевые каналы NMDA-рецепторов, а GSA действует как селективный агонист NMDA-рецепторов. В результате вышеописанных влияний на рецепторы центральной нервной системы отмечается увеличение содержания внутриклеточного кальция в головном мозге, что влечет активацию протеаз и других кальцийзависимых ферментов. Вследствие эксайтотоксичности происходит утрата митохондриальных и нуклеарных функций [14].

В условиях ХПН имеет место многокомпонентное расстройство гомеостаза. Обычно наблюдаемые и характерные для декомпенсации выделительной системы гипоальбуминемия, гиперазотемия, гиперкреатинемия, гиперкалиемия отражают только часть обменных нарушений и сочетаются, как правило, с гипоксией, нарушениями ферментного, витаминного, водно-электролитного обмена, коагулирующих свойств крови и кислотно-

щелочного равновесия, что, безусловно, не может не отражаться на степени поражения структур нервной системы [11].

Несомненно, наличие таких неспецифических и потенциально обратимых факторов, как длительно протекающая артериальная гипертензия (АГ), анемия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, гипопротеинемия, гиперпаратиреоидизм, хронический воспалительный стресс, гипергомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, может способствовать возникновению или ускоренному развитию как острых, так и хронических форм церебральных расстройств у пациентов с ХПН, в том числе и получающих ЗПТ [8, 18, 20, 27]. Анализ этих факторов у нефрологических больных затруднен ввиду взаимодействия между ними и возможности обратных причинно-следственных связей. Создается своего рода порочный круг, приводящий к взаимному усугублению недостаточности и внутренних органов, и головного мозга.

Между тем в последние годы появились сообщения о том, что вклад традиционных факторов риска, таких как высокое артериальное давление (АД), ожирение, гиперхолестеринемия, играющих важную роль в сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности в общей популяции и у пациентов с ХПН, еще не леченных диализом, менее очевиден в категории диализных больных. Недавние исследования показали, что низкие цифры АД и индекс массы тела, снижение сывороточного холестерина часто коррелируют с неблагоприятными клиническими исходами. Этот феномен назван «парадоксальной или обратной эпидемиологией». Этиология такой обратной зависимости не ясна [23].

Так, например, при нарушении функции почек выявлена U-образная зависимость между уровнем холестерина и летальностью. В частности, снижение холестерина в крови сопровождается повышением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной стадией ХПН. Более того, значение дислипидемии как независимого фактора риска цереброваскулярных заболеваний в популяции больных с ХПН, также признается не всеми [11].

Известно, что у больных, получающих диализ, развивается более ранний и тяжелый атеросклероз. Так, по данным А.В. Смирнова, проявления атеросклероза обнаруживаются у 67% этой категории больных, а основным фактором риска его развития является возраст старше 40 лет, в то время как величина АД и нозология первичного поражения почек имеют меньшее значение [11, 13]. Гипоперфузия головного мозга, связанная с атеросклерозом, рассматривается некоторыми исследователями как ведущая причина поражения ЦНС. По их мнению, широко распространенное среди диализных больных атероматозное поражение сосудов предрасполагает к развитию мультиинфарктной деменции. При аутопсии мозг таких больных содержит множество постинфарктных лакун в базальных ганглиях, таламусе, внутренней капсуле, мосту и мозжечке, клинически проявляющееся прогрессивным снижением интеллекта и неврологическими расстройствами, характер которых зависит от локализации инфарктов [11].

Атеросклеротические изменения сосудов представляют собой лишь одну из форм структурного ответа на метаболические и гемодинамические повреждения у данной категории пациентов, накладывающиеся на естественный процесс старения.

Спектр артериальных нарушений при терминальной ХПН шире и включает в себя неатероматозную перестройку (ремоделирование) артерий, возникающую в связи с гемодинамической нагрузкой, следствием ремоделирования является нарушение демпфирующей функции артерий с изменением постнагрузки и ухудшение коронарной перфузии. Одним из основных звеньев, приводящих к летальному исходу от кардиоваскулярных катастроф, считается также гипертрофия левого желудочка, как с эксцентрическим, так и с концентрическим вариантами [12]. ГЛЖ, в свою очередь, способствуют развитию застойной сердечной недостаточности (ЗСН) и внезапной смерти у больных на программном гемодиализе.

Во время процедуры гемодиализа внутренняя среда организма вступает в контакт со многими чужеродными материалами: диализная мембрана, кровопроводящие магистрали, остатки стерилизующих веществ. В ответ на контакт с полимерными материалами и бактериальными эндотоксинами иммунокомпетентная система организма отвечает активацией моноцитов, нейтрофилов и комплемента. В результате в организме формируется состояние, обозначаемое в современной нефрологической литературе термином хронический воспалительный стресс [18].

Острофазные реакции, являющиеся результатом острых и/или хронических воспалительных процессов, проявляются характерными изменениями концентрации определенных белков в плазме в результате цитокин-медиаторной стимуляции их продукции в печени. Так, С-реактивный протеин (СРП) предложен зарубежными авторами как основной маркер для оценки риска сердечно-сосудистых катастроф и смертности, а увеличение его уровня более 5 мг/л сопровождается повышением риска госпитализации [26]. Есть мнения, что уровень СРП и цитокинов у ГД больных превосходит таковой в популяции, что связано не только с пониженной почечной элиминацией, наличием самой уремии, но и с последствиями диализной терапии [27]. Сегодня подтверждено цитотоксическое действие СРП, его непосредственное участие в активации процессов перекисного окисления липидов, в развитии оксидативного стресса, активации эндотелия и развитии эндотелиальной дисфункции [6]. Указанные механизмы могут реализоваться, без сомнения, и в повреждении центральной нервной системы.

Несмотря на то, что роль фибриногена в патогенезе кардиоваскулярной патологии изучена пока недостаточно, эпидемиологические исследования в неуремической популяции показали, что увеличение уровня фибриногена ассоциировано с высоким риском развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой

смертности. При этом корреляция уровня летальности с концентрацией фибриногена значительно выше, чем с другими факторами риска, в том числе и с уровнем холестерина [17].

Таким образом, в патогенезе поражений головного мозга при ХПН весомая роль принадлежит тесно сопряженным с этим состоянием патологическим процессам: уремии, гипоксии, дислипидемии и хроническому воспалению. В данном обзоре мы не коснулись проблемы артериальной гипертензии и анемии у пациентов с ХПН. В силу их большой патогенетической значимости в формировании поражений головного мозга и чрезвычайной распространенности у изучаемой категории больных, детальный анализ этих факторов заслуживает отдельного рассмотрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бикбов Б.Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 42-43.
2. Виноградова Л.Ю., Клочева Е.Г., Команденко М.С. [и др.]. Дисфункция диэнцефальных структур при уремической энцефалопатии: электрофизиологические критерии в оценке степени нарушений. // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 305-310.
3. Герасимова М.М., Жданов Г.Н. Аутоиммунный процесс при ишемическом инсульте // Материалы VIII Всероссийского съезда неврологов. – Казань, 2001. – С. 219.
4. Григорян З.Э., Евсевьева М.Е. Кардиоренальные взаимоотношении на начальных стадиях хронической болезни почек // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 173-177.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М: Медицина, 2001. – 328 с.
6. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. С-реактивный белок и артериальная гипертония: существует ли связь? // Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 89-92.
7. Ильин А.П., Богоявленский В.Ф., Газизов Р.М., [и др.]. Дисфункция миокарда у больных ХПН в возрасте старше 55 лет, находящихся на программном гемодиализе: Особенности развития застойной сердечной недостаточности у пожилых больных. Влияние гемодиализа и ЗСН на состояние кровообращения в главных сосудах головного мозга // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 92-94.
8. Котов С.В., Исакова Е.В., Рябцева А.А., [и др.]. Комплексная терапия хронической ишемии мозга / под ред. В.Я. Неретина. – М., 2001. – 112 с.
9. Мартынов Ю.С. Нервная система и внутренние органы. (Нейросоматические и соматоневрологические нарушения). М.: Знание – М., 2001. – 39 с.
10. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 3. – С. 16-18.
11. Овсянникова Н.А. Клиническая и неврологическая характеристика больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализной терапии: дис. …канд. мед. наук. – Санкт Петербург, 2005. – 168 с.
12. Сисакян А.С., Саркисян Ц.М., Петросян З.А., [и др.]. Ремоделирование миокарда у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе // Клиническая медицина. – 2005. – № 8. – С. 68-71.
13. Смирнов А.В., Козлов В.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе. // Нефрология. – 2005. – Т. 9, №1. – С. 101-105.
14. Статинова Е.А. Неврологические осложнения у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом (обзор литературы) // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 34-45.
15. Столяр А.Г., Будкарь Л.Н., Лузина Н.Г., [и др.]. Значимость комбинированной кардиоваскулярной патологии для отдаленных результатов трансплантации почки // Клиническая медицина. – 2005. – № 12. – С. 45-49.
16. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 87-91.
17. Шевченко О.П. Высокий уровень фибриногена в крови – новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Лаборатория. – 1996. – № 2. – С. 7-9.
18. Amato RL. The link between dialysate and chronic inflammatory disease in hemodialysis. // Nephrol nurs j. – 2002. – Vol. 29, № 5. – P. 490-492.
19. Brouns R. and De Deyn P.P. Neurological complications in renal failure: a review. // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2004. – Vol. 107, № 1. – P. 1-16.
20. Cohen EP. Hypertension in chronic hemodialysis: viewing a paradox, and some notes on therapy. // Dial & Transplant. – 2000. – Vol. 29. – P. 535-542.

21. Levin A. The clinical epidemiology of cardiovascular diseases in chronic kidney disease // Seminars in Dialysis. – 2003. – Vol. 16. – P. 101.
22. Metry G., Margaret M., Rahmati S. [et al.]. Online monitoring of cerebral hemodynamics during hemodialysis // American Journal of Kidney Diseases. – 2002. – Vol. 40, № 5. – P. 996-1001.
23. Nurmohamed S.A., Nube M.J. Reverse epidemiology: paradoxical observations in haemodialysis patients // Neth. J. Med. – 2005. – Vol. 63, № 10. – P. 376-381.
24. Raskin Neil H. Neurological Aspects of Renal Failure. / Neurology and general medicine. Ed. By M.J. Aminoff. – 3rd ed. – 2001. – 367 p.
25. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. [et al.] Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 1048-1056.
26. Wanner C., Metzger T. C-reactive protein a marker for all cause and cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients // Nephrol Dial Transplant. – 2002. Vol. 17, (suppl 8). – P. 29-32.
27. Ward R.A., Mcleish K.R. Oxidant stress in hemodialysis patients. What are the determining factors? // Artif Organs. – 2003. – Vol. 27, № 3. – P. 230-236.

Кладова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач неврологического отделения ГУЗ «Областная больница № 2», г. Ростов-на-Дону, ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, 344022, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 22, тел. 8(863) 254-41-44, e-mail: iklad_nev_@pochta.ru

Кивва Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 8-918-555-05-23, e-mail: v_kivva@mail.ru

Дубина Диляра Шагидуллаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-34-38

Галимзянова Алия Халиловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-34-38

Страхова Наталья Борисовна, заведующая отделением гемодиализа ГУЗ «Областная больница № 2», Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33, тел. (863) 254-41-44

Белобородова Татьяна Петровна, врач отделения гемодиализа ГУЗ «Областная больница № 2» Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33, тел. (863) 254-41-44

Нелина Елена Викторовна, врач Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи № 2», Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/33, тел. (863) 225-37-34, e-mail: enelena@pochta.ru

УДК 616-053.32-078.73
© О.В. Лебедева, Н.С. Черкасов, 2011

О.В. Лебедева, Н.С. Черкасов

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В статье обобщены последние данные о состоянии системы цитокинов в норме и их значение в патологии перинатального периода у недоношенных новорожденных. Отмечена интегрирующая роль иммунной системы в адаптации новорожденного ребенка и универсальность иммунологических механизмов при различных заболеваниях. Неоднозначными остаются ответы, касающиеся вопросов взаимодействия системы цитокинов при развитии инфекционных и неинфекционных процессов и отсутствия на сегодняшний день желаемого «золотого» стандарта диагностики различных перинатальных осложнений.

Ключевые слова: *новорожденные, цитокины, недоношенность.*

O.V. Lebedeva, N.S. Cherkasov

THE CLINICAL MEANING OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF PERINATAL PATHOLOGY IN PREMATURE NEW-BORNS

The article deals with the latest data about condition of cytokines system in normal state and their meaning in pathology of the perinatal period in premature new-borns. There was marked the integrative role of immune system in adaptation of new-born and universal aspect of immunological mechanism in different diseases. But there were some questions concerning the activity of cyto-

kines system in development of infectious and non-infectious processes and the absence of «ideal» standard for diagnostics of different perinatal complications.

Key words: *new-borns, cytokines, prematurity.*

Период новорожденности характеризуется высокой степенью напряженности всех функциональных систем организма, направленных на поддержание гомеостаза. Характер течения неонатального периода во многом определяет формирование и состояние здоровья в будущем. Недоношенные дети являются новорожденными высокого риска, процесс приспособления к новым условиям существования протекает у них крайне напряженно и характеризуется развитием многих перинатальных осложнений, нарушающих социальную адаптацию и качество жизни в дальнейшем. В первую очередь это связано с глубокой морфофункциональной незрелостью органов и систем. Иммунная система наряду с нервной и эндокринной является интегрирующей и ответственной за постоянство внутренней среды организма новорожденного ребенка. С одной стороны, особое состояние иммунной системы предотвращает развитие избыточного реагирования в условиях высокой антигенной нагрузки в родах и послеродовом периоде, с другой – механизмы врожденного иммунитета обеспечивают быструю элиминацию патогенов и предотвращение инфекции на самых ранних этапах, когда механизмы адаптивного иммунитета еще отсутствуют [4, 5, 8, 14].

В неонатальном периоде приобретенные компоненты иммунной системы характеризуются значительной незрелостью, особенно у глубоко недоношенных новорожденных, отсутствует иммунологическая память и снижена способность к синтезу специфических антител [2, 4, 12, 15]. В связи с этим, изучение механизмов врожденного иммунитета с позиций клинико-иммунологических особенностей адаптации и возможного прогнозирования различных перинатальных осложнений является особенно актуальным. К системе врожденного иммунитета относят и систему цитокинов, осуществляющую межклеточное взаимодействие между неспецифическими и специфическими (иммунными) механизмами иммунобиологического контроля, ей принадлежит ключевая роль в обеспечении реакций неспецифической защиты организма и, в особенности, воспаления [10]. Цитокины являются интегрирующим звеном во взаимодействии иммунной, нервной, эндокринной и кроветворной систем организма. В литературе имеется множество публикаций, посвященных роли этих белков в норме и при развитии различных форм патологии. В последние годы большой научный интерес вызывает изучение системы цитокинов в патологии перинатального периода [1, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 16, 17, 23, 24, 25].

В работах Дегтяревой М.В. и соавторов (2000) доказано, что в физиологических условиях, несмотря на увеличение количества провоспалительных медиаторов, не отмечается клинических признаков системного воспаления, и дети выписываются домой в удовлетворительном состоянии к концу первой недели жизни. Предполагается, что развитию системной воспалительной реакции препятствует увеличение синтеза лимфоцитами противовоспалительных цитокинов и запускаемые ими механизмы обратной связи. Таким образом, у здоровых новорожденных имеет место особое, отличное от взрослых, состояние иммунной системы, позволяющее гибко реагировать в процессе ранней постнатальной адаптации и избегать развития как избыточного, так и недостаточного иммунологического реагирования [6].

Научно обоснованной гипотезой патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Она рассматривается как в патогенезе сепсиса, так и при локализованных гнойно-септических заболеваниях новорожденных [6, 8, 14, 23]. Известно, что в низких концентрациях цитокины нужны для местного воспалительного ответа, более высокие дозы вызывают развитие системной воспалительной реакции, а патологически высокие уровни приводят к состоянию септического шока и гибели организма. Цитокины семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1) обеспечивают «сигнал тревоги», означающий необходимость мобилизации и перестройки всех систем организма для борьбы с причинно значимым патогеном, несостоятельность защитных механизмов ведет к повышению ИЛ-1 в крови [18]. В качестве диагностических критериев пневмоний у новорожденных, помимо общепринятых, некоторые авторы использовали уровни ИЛ-1,6 и 8. Было установлено, что у больных с респираторным дистресс-синдромом их уровни были достоверно ниже по сравнению с таковыми при пневмониях [13]. Другая работа посвящена диагностической значимости уровней ИЛ-1, 6 и 8 в трахео-бронхиальном аспирате. Было установлено их многократное увеличение в случае развития пневмонии [7]. По мнению Steinhauser M. и соавторов (1999) повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 при респираторном дистресс-синдроме является фактором, нарушающим антибактериальную защиту в легких. [22]

Ключевую роль в патогенезе генерализованного гнойно-септического процесса отводят так называемому «цитокиновому шторму» с неконтролируемой выработкой как про-, так и антивоспалительных цитокинов. Крайне высокие уровни ИЛ-6 и ФНОα связывают с развитием полиорганной недостаточности и шока [8]. В работах других авторов также убедительно доказано, что в разгаре сепсиса имеет место повышение и противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 и рецепторного антагониста ИЛ1-RA [11, 23]. Данные о гиперпродукции антивоспалительных цитокинов у больных с сепсисом привели к появлению понятия «синдром компенсаторного антивоспалительного ответа», развивающегося вслед за системной воспалительной реакцией и выполняющего функции ограничения избыточного воспаления, что в конечном итоге может приводить к иммуносупрессии [14]. В работе Chusid L.A. с соавторами получены данные о мощном противовоспалительном и иммуносупрессивном эффекте ИЛ-10 по сравнению с дексаметазоном [16]. По-видимому, роль цитокинов в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний двояка и их биологические эффекты зависят от их концен-

трации в циркуляции и тканях. Изначально идет синтез основных провоспалительных медиаторов (ИЛ-1,6,8, ФНОα), направленных на реализацию защитных механизмов в борьбе с инфекцией и развитием системной воспалительной реакции. Однако при сепсисе их выработка бывает неконтролируемой, что может приводить к шоку и гибели организма. С другой стороны, повышенная выработка противовоспалительных цитокинов, поначалу выполняющих роль естественных ограничителей избыточного воспаления, в дальнейшем может приводить к тяжелой иммуносупрессии. Например, имеются сведения о протективной роли ИЛ-10 в защите слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Экспериментально установлено, что у мышей, лишенных ИЛ-10, развиваются тяжелые энтероколиты [23]. Введение ИЛ-10 также защищало мозг животных от деструктивных изменений при развитии экспериментального менингита [21]. В тоже время средние уровни ИЛ-10 и ИЛ-1RA были гораздо выше у новорожденных с сепсисом по сравнению с локализованными инфекциями [11].

Универсальность иммунных механизмов является причиной того, что иммунные нарушения и изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов играют не последнюю роль в патогенезе и исходе постгипоксических деструктивных изменений ткани головного мозга у детей различного гестационного возраста [1, 4, 17, 24, 25]. Например, в работе Yoon B.H. с соавторами (1997) установлено, что риск развития перивентрикулярной лейкомаляции головного мозга у недоношенных новорожденных связан с высокими уровнями ИЛ-1β, ИЛ-6, но не ИЛ1-RA [24]. Это еще раз доказывает наличие некоего оптимального баланса между уровнями про- и противовоспалительных медиаторов в норме и его нарушения при различных формах патологии. Рядом авторов установлено, что концентрации ФНОα и ИЛ-1β коррелируют с тяжестью перинатального поражения ЦНС и достоверно повышаются в сыворотке крови ко 2-й и 3-й неделе жизни у больных с тяжелыми формами заболевания [4, 24]. Считается также, что высокий уровень ИЛ-1β отражает степень перинатальных поражений именно неинфекционной природы, в то время как уровни ИЛ-6 и ФНОα при этих состояниях не изменяются [4, 11]. В других работах ключевая роль в возникновении тяжелого поражения мозга у глубоко недоношенных новорожденных отводится ИЛ-6 и связи перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) с материнской инфекцией [5, 17, 24, 25]. При изучении соотношения концентрации ФНОα и ИЛ-6 в плазме пуповинной крови и частоты развития ПВЛ было установлено, что именно уровень ИЛ-6, а не ФНОα связан с повышенным риском ПВЛ и детского церебрального паралича [24, 25]. Существует мнение, что избыточная продукция ИЛ-8 при гипоксических состояниях головного может также приводить к вторичным перивентрикулярным некрозам [19].

Пристальное внимание в последние годы отводится роли хронического воспаления легочной ткани и формированию бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Известно, что «новая» (постсурфактантная) форма бронхо-легочной дисплазии (БЛД) характеризуется более легким и благоприятным течением в связи с доказанным противовоспалительным и протективным эффектом сурфактанта на легочную ткань. Установлено, что высокие уровни ИЛ-1 и 8 у недоношенных новорожденных на первой неделе жизни свидетельствуют о значительном риске БЛД в динамике [9, 20].

Дальнейшего изучения требуют данные, касающиеся оценки количественных и функциональных параметров цитокинов в зависимости от гестационного возраста. В одних источниках указывается на отсутствие каких-либо различий в количественных показателях цитокинов у доношенных и недоношенных новорожденных [4]. Другие авторы указывают на достоверную разницу сывороточных уровней цитокинов не только между доношенными и недоношенными детьми, но и между недоношенными различного гестационного возраста, что, в частности, может быть связано со степенью зрелости белковосинтетической функции печени. У недоношенных новорожденных практически все тесты имеют меньшую диагностическую информативность и более низкие пороговые значения [1, 15]. Это следует учитывать в клинической практике.

Таким образом, анализ данных современной литературы свидетельствует о весьма разноречивых суждениях в оценке и интерпретации показателей цитокинового статуса у новорожденных, особенно у детей малого гестационного возраста. Во многих публикациях доказывается универсальность иммунологических механизмов, не до конца выясненными остаются вопросы взаимодействия цитокинов при развитии инфекционных и неинфекционных процессов и отсутствию на сегодняшний день желаемого «золотого» стандарта диагностики различных перинатальных осложнений. В связи с этим, данное направление неонатальной иммунологии является перспективным и активно развивающимся. Полученные экспериментальные и научно обоснованные клинические результаты требуют дальнейшего анализа для более широкого практического применения. Дальнейшее изучение механизмов врожденного иммунитета позволит приоткрыть новые клинико-иммунологические особенности реагирования глубоко недоношенного ребенка в условиях стресса, гипоксии, инфицирования и инфекции, возможного прогнозирования различных перинатальных осложнений, когда клиническая картина стерта и неспецифична, а также помочь в оценке эффективности проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 116-118.
2. Арондский Е.В., Ковтун О.П., Тузанкина И.А. [и др.]. Динамика иммунологических показателей у детей первых двух лет жизни, родившихся глубоконедоношенными // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 10-12

3. Бирюкова Т.В., Солдатова И.Г., Володин Н.Н. [и др.]. Сравнительная информативность определения уровней прокальцитонина, интерлейкина 8 и С-реактивного белка в сыворотке крови как критериев системного воспалительного ответа при раннем неонатальном сепсисе // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 4. – С. 43-50
4. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. [и др.]. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // Int. J. on Immunorehabilitation. – 2000. – Vol. 2, № 1. – P. 175-185.
5. Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б. [и др.]. Цитокины и преждевременные роды // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 72-77.
6. Дегтярева М.В. Функциональное состояние иммунной системы новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода: природа иммунной адаптации: дис. … д-ра мед. наук. – М., 2005. – 235 с.
7. Каюмова Д.А. Эффективность комплексного лечения новорожденных с внутриутробной пневмонией с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин): автореф. дис. …канд. мед. наук. – Краснодар, 2004. – 26 с.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
9. Левадная А.В., Никонова А.С., Дегтярев Д.Н. [и др.]. Влияние уровня провоспалительных цитокинов сыворотки крови на развитие бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных детей // Материалы IV Ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». – М., 2009. – С. 39-40.
10. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 4 // Вопросы современной педиатрии – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 95-102.
11. Солдатова И.Г. Роль провоспалительных цитокинов, рецепторного антагониста интерлейкина -1 в диагностике и лечении бактериальных инфекций у новорожденных детей: автореф. дис. …канд. мед. наук. – Москва, 2003. – 26 с.
12. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1 – С. 115-119.
13. Чурсина Е.С. Клинико-диагностическое и прогностическое значение прокальцитонина, белков острой фазы воспалениея и интерлейкинов-6 и -8 при бактериальной пневмонии у недоношенных новорожденных: автореф. дис. …канд. мед. наук. – Москва, 2008. – 25 с.
14. Bone R., Grodzin C., Balk R. Sepsis: a new hipothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. – 1997. – Vol. 121. – P. 235-243.
15. Caron J.E, LaPine T R,Augustine N.H. [et al.]. Multiplex analysis of toll-like receptor-stimulated neonatal cytokine response // Neonatology – 2010. – Vol. 97, № 3. – P. 266-273.
16. Chusid L.A, Pereira-Argenziano L., Miskolci V. [et al.]. Transcriptional control of cytokine release from monocytes of the newborn: effects of endogenous and exogenous interleukin-10 versus dexamethasone // Neonatology – 2010. – Vol. 97, № 2. – P. 108-116.
17. Dammann O., Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn // Pediatr. Res. 1997. – Vol. 42, № 3. – P. 1-8.
18. Gazzinelli R., Wysocka M., Hieny S. [et al.]. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with Toxoplasma gondii succumb to a lethal immune response dependent on CD 4^+ T-cells and accompaniend by overproduction of IL-12, IFN-gamma and TNF-alpha // J. Immunol. – 1996. – Vol. 157. – P. 798-805.
19. Gille C., Steffen F., Lauber K. [et al.]. Clearance of apoptotic neutrophils is diminished in cord blood monocytes and does not lead to reduced IL-8 production // Pediatr Res. – 2009. – Vol. 66, № 5. – P. 507-512.
20. Johnson B.H, Yi M., Masood A., Belcastro R. A critical role for the IL-1 receptor in lung injury induced in neonatal rats by 60% O2 // Pediatr. Res. – 2009. – Vol. 66, № 3. – P. 260-265.
21. Mittal R., Gonzalez-Gomez I., Panigrahy A. [et al.]. IL-10 administration reduces PGE-2 levels and promotes CR3-mediated clearance of Escherichia coli K1 by phagocytes in meningitis // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207, № 6. – P. 1307-1319.
22. Steinhauser M., Hogaboam C., Kunkel S. [et al.]. Il-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense // J. immunol. – 1999. – Vol. 162. – P. 392-399.
23. Wagner B., Burton A., Ainsworth D. Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early- and late-onset neonatal sepsis // Scand. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 42, № 4. – P. 299-305.
24. Yoon B.H., Jun J.K., Romero R. [et al.]. TI - Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 177, № 1. – P. 19-26.

25. Yoon B.H., Park C.W., Chaiworapongsa T. TI - Intrauterine infection and the development of cerebral palsy // BJOG 2003. – Vol. 110, № 20. – P. 124-127.

Лебедева Оксана Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 34-57-54, 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» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.36
© О.А. Меснянкина, В.З. Наумов, О.В. Дегтярев, В.В. Дуйко, 2011

О.А. Меснянкина[1], В.З. Наумов[1], О.В. Дегтярев[1,2], В.В. Дуйко[1]

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1]ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Статья посвящена хроническим диффузным заболеваниям печени в гериатрической практике. Рассмотрены возрастные аспекты этиологии и патогенеза поражений печени. Особое внимание уделено роли процессов свободнорадикального окисления и функционального состояния антиоксидантной системы гепатоцитов в патогенезе заболеваний печени. В этом ключе представлена одна из наиболее актуальных проблем лепрологии – проблема хронических гепатитов у больных лепрой пожилого возраста.

Ключевые слова: *хронические диффузные заболевания печени, пожилой возраст, свободнорадикальные процессы, лепра.*

O.A. Mesnyankina, V.Z. Naumov, O.V. Degtyaryev, V.V. Duyko

FREE-RADICAL PROCESSES IN LIVER PATHOLOGY IN ELDERLY PEOPLE

The paper deals with the chronic diffuse disease of liver in geriatric practice. The age-related aspects of etiology and pathogenesis of hepatic lesions were examined. The particular attention was given to the role of free radical oxidation processes and functional state of antioxidant system of hepatocytes in pathogenesis of disease. Chronic hepatitis among elderly and senile patients with leprosy condition one of the most urgent problems in leprology.

Key words: *chronic diffuse disease of liver, elderly age, free radical processes, leprosy.*

По данным ряда клинико-эпидемиологических исследований, пожилой и старческий возраст отличается малой выраженностью и необычностью клинических проявлений заболеваний, множественностью патологии. Происходит «накопление болезней»: после 60 лет почти у каждого человека наблюдается 4-6 заболеваний, а с каждым последующим десятилетием число их увеличивается [14]. Снижение резервных и адаптационных возможностей организма пожилого человека объясняется постепенно нарастающими сдвигами в структуре тканей и функциях органов [19]. В отличие от опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы, в пищеварительной системе дегенеративные процессы выражены весьма умеренно [4]. Вместе с тем диагностика заболеваний в пожилом возрасте, в связи с многочисленной патологией, затруднена [6].

Наиболее частой причиной диффузных изменений паренхимы печени у пациентов пожилого возраста, обнаруживаемых при ультразвуковом обследовании, является жировая инфильтрация [23]. Формированию стеатоза печени способствуют дегенеративные болезни или болезни пожилого возраста, сопряженные с интенсификацией свободно-радикального окисления, а также сахарный диабет, ожирение, дисахаридазная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, поджелудочной железы [1]. Роль триггерного фактора в формировании неалкогольного стеатогепатита могут играть лекарственные препараты – амиодарон, глюкокортикоидные гормоны, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин, дилтиазем, цитостатики [2]. Этот факт приобретает особое значение в гериартрической практике, поскольку у лиц пожилого и старческого возраста, как правило, применяются несколько лекарственных препаратов в связи с сочетанной полиорганной патологией [14].

В патогенезе неалкогольного стеатогепатита ключевую роль играет отложение липидов, преимущественно триглицеридов, в гепатоците вследствие избыточного синтеза свободных жирных кислот, снижения скорости их β-окисления в митохондриях, торможения образования липопротеинов очень низкой плотности из триглицеридов. При этом снижается скорость выведения из гепатоцитов триглицеридов [23].

Максимум патологических изменений происходит, соответственно локализации биохимических процессов, в митохондриях гепатоцитов, которые становятся гигантскими [1]. Альдегиды – конечные продукты перекисного окисления липидов – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Фиброз печени (как и викарная эмфизема легких) является клиническим проявлением стимуляции фиброгенеза и избыточного отложения протеинов внеклеточного матрикса в пожилом возрасте. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом повышена экспрессия цитохрома P450 изофермента 2-E-1, который играет ключевую роль в биотрансформации ксенобиотиков. Индукция отдельных ферментов цитохрома P450 приводит к генерации повышенного количества цитотоксичных вторичных радикалов из эндогенных веществ, экзогенно поступающих пищевых продуктов, лекарственных препаратов. Стимуляция выработки цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF-α), интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), а также простагландинов клетками Купфера способствует прогрессированию поражения печени [3]. Длительная выработка цитокинов и простагландинов при неалкогольном стеатогепатите приводит к продолжительному острофазовому воспалительному ответу со стимуляцией выработки амилоидных пептидов, угнетению синтеза белка гепатоцитами, ингибированию глюконеогенеза, нарушению митохондриального дыхания и индукции гепатоцеллюлярного апоптоза [8]. Поэтому на первый взгляд не причиняющая больному особых беспокойств жировая дистрофия печени является основой для формирования более тяжелой патологии. При наличии отягощающих факторов (употребления алкоголя, лекарственных препаратов, вирусных инфекций) возможен декомпенсированный цирроз печени [1, 23].

При неалкогольном стеатогепатите значительную роль играет оксидативное повреждение печени активными формами кислорода (АФК), наиболее агрессивными из них являются супероксиданион (O_2-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH·), синглетный кислород ($^1O_2$) [3].

Активация процессов свободнорадикального окисления лежит также в основе патогенеза многих вирусных заболеваний печени, причем избыточное образование АФК проявляется на самых ранних стадиях процесса [24].

Тяжесть течения и прогноз развития заболеваний печени тесно связаны с функциональным состоянием антиоксидантной системы гепатоцитов [15]. Начальные этапы запуска реакции генерации АФК при различных патологических состояниях могут отличаться, но уже на следующих этапах направленность и интенсивность свободнорадикальных процессов теряют свою специфичность и зависят от состояния и степени мобилизации антиоксидантной защиты [11].

Физиологическая антиоксидантная система включает в себя некоторые ферменты (глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу, супероксиддисмутазу, каталазу, миелопероксидазу, церулоплазмин, ферритин) и биоантиоксиданты прямого (токоферол, аскорбат, биофлавоноиды, ретинол, цистеин, эрготионеин) и непрямого (рибофлавин, никотиновая кислота, метионин, селен, медь, цинк, марганец) действия [13, 21, 22]. Жирорастворимые антиоксиданты (токоферол, β-каротин, полифенолы, убихинон, билирубин) локализованы преимущественно в липидных структурах – мембранах, то есть непосредственно в месте образования свободных радикалов. Внутри клетки, в цитозоле, функционируют водорастворимые антиоксиданты, к которым относят аскорбиновую кислоту, глутатион, эрготионеин, антиперекисные и протеолитическис ферменты, SH-группы белков. Во внеклеточном пространстве находятся различные металлопротеины (церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин, гемоглобин), а также мочевая и аскорбиновая кислоты [16]. Таким образом, все клеточные структуры гепатоцита, а также внеклеточная среда, находятся под контролем физиологической антиоксидантной системы. Эта система включает биоантиоксиданты, ингибирующие переокисление на начальной стадии образования свободных радикалов липидов (токоферол) или активных форм кислорода (супероксиддисмутаза). Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью: глутатион (эрготионеин-серосодержащий бетаин) – аскорбат – токоферол, транспортирующей электроны в составе атомов водорода от адениннуклеотидов (НАДН и НАДФН) к свободным радикалам [13, 21]. Таким образом обеспечивается стационарный крайне низкий уровень свободнорадикальных состояний липидов и биополимеров в клетке.

Наряду с цепью биоантиокислителей, представленной преимущественно витаминами антиоксидантного действия, в системе ингибирования свободнорадикального окисления в живой клетке участвуют ферменты, осуществляющие окислительно-восстановительное превращение глутатиона и аскорбата (глутатионзависимые редуктаза и дегидрогеназа), а также ферменты, расщепляющие перекиси [13].

Нарушение баланса между воздействием прооксидантных факторов и функциональными возможностями физиологической антиоксидантной системы организма ведет к избыточному неферментному свободнорадикальному окислению. Ослаблению антиоксидантной защиты способствуют стрессы различного происхождения, когда одновременно под влиянием катехоламинов и кортикостероидов в кровь поступает избыток жирных кислот и кислорода; поступление в организм прооксидантов (например, некоторых лекарств – дигоксина, дигитоксина, витамина B_2, дезоксикортикостерона и ретинола в больших дозах), избыточного количества жиров и углеводов, гипокинезия с ее низким уровнем биологического ферментативного окисления, т.е. понижением восстановления адениннуклеотидов; физические факторы – радиоактивный фон, ультрафиолетовое облучение, электромагнитное поле; возрастное снижение активности антиоксидантных ферментов и их врожденные энзимопатии. [20]. Нарушение защитных механизмов и избыточная липопероксидация может наступить при

уменьшении поступления в организм и усвоения экзогенных антиоксидантов (токоферола, аскорбата, других витаминов-биоантиоксидантов, биофлавоноидов, полифенольных соединений) [17].

Срыв антиоксидантной защиты характеризуется развитием свободнорадикальных повреждений разных компонентов клетки и тканей, составляющих синдром пероксидации и включающий следующие изменения: повреждение мембран; инактивацию или трансформацию ферментов; подавление деления клеток; накопление в клетке инертных продуктов полимеризации. Периодически повторяющийся синдром пероксидации составляет фактор патогенеза ряда заболеваний, что послужило поводом выделения их в группу свободнорадикальных патологий [22].

Накопление активных форм кислорода и других пероксидантов может вызвать так называемый оксидативный (окислительный, или пероксидный) стресс. Выраженный оксидативный стресс повреждает мембраны и клетку в целом, утяжеляет течение многих наиболее распространенных болезней и состояний или даже участвует в их патогенезе.

В пожилом возрасте оксидативному повреждению органов и тканей отводится особенно важная роль. В условиях гипоксии избыточно образующиеся активные формы кислорода воздействуют на аминокислоты, нарушая функции тех биологических образований, в структуру которых они входят [16, 17]. Следствием является инактивация ферментов, денатурация белков и нарушение их синтеза, повреждение гликопротеидов, металлопротеинов.

Тяжесть поражений печени у больных пожилого и старческого возраста усугубляется снижением активности ферментного звена антиоксидантной защиты и уменьшением содержания и взаимодействия эндогенных биоантиоксидантов [17]. Ключевая роль в защите клетки от оксидативного стресса должна, по-видимому, отводиться системе глутатиона. Глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза и НАДФ Н образуют глутатионовую антиоксидантную систему, в которой глутатионредуктаза и НАДФ Н необходимы для восстановления окисленного глутатиона и, следовательно, его рециклирования.

Восстановление с помощью глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы гидропероксидов предупреждает прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. В обезвреживании вторичных продуктов пероксидации и других окисленных веществ главную роль играют глутатионтрансферазы. Они конъюгируют с глутатионом главные и наиболее токсичные продукты перекисного окисления липидов [20].

Таким образом, глутатионовая антипероксидазная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса, и обычно только при ее недостаточности или истощении возникают серьезные поражения. Разумеется, что с точки зрения опасности развития целого ряда хронических неинфекционных болезней, объединяемых в группу свободнорадикальной патологии, нужно стремиться избегать не только истощения глутатиона, а всего пула биоантиоксидантов, функционирующих в составе физиологической антиоксидантной системы организма [13].

С возрастом уменьшаются размеры и масса печени за счет паренхимы, снижается скорость и интенсивность внутрипеченочной гемодинамики, стимулируется викарный фиброгенез [18]. Избыточному коллагенообразованию у больных пожилого возраста способствуют ишемия и/или гипоксия печени, уменьшенное содержание внутриклеточных биоантиоксидантов (витамин А, глутатион), иногда многолетнее употребление алкоголя, персистенция гепатотропных вирусов, лекарственные поражения печени [5]. Одним из триггеров активации выработки печеночными звездчатыми клетками избыточного количества протеинов внеклеточного матрикса является оксидативный стресс. В связи с этим патогенетически обосновано использовать при оксидативных поражениях печени (неалкогольный стеатогепатит, фиброз) средств с антиоксидантной активностью – α-токоферола, аскорбиновой кислоты, эссенциальных фосфолипидов, мексидола [7].

Эффективность фармакологической коррекции оксидативных повреждений печени средствами с антиоксидантной активностью связана, вероятно, с нормализующим влиянием их на структуру и функцию клеточных и субклеточных мембран при возможности реагирования с цитотоксичными вторичными радикалами как в гидрофильной, так и в гидрофобной фазе [16]. В физиологических условиях влияние антиоксидантов на ферментное звено антиоксидантной системы имеет низкие потенциальные возможности, так как активность этих ферментов очень высока и специфична. Возможно, эффективность антиоксидантов и гепатопротекторных средств, обладающих антиоксидантной активностью, может быть высокой именно при лечении больных пожилого и старческого возраста, у которых ослаблена активность ферментов антиоксидантной защиты [17].

Проблема хронических заболеваний печени в гериатрической практике актуальна не только для гепатологии, но и для клинической медицины в целом, поскольку функция данного органа страдает как при изолированном его поражении, так и при ряде состояний и заболеваний, характеризующихся сложным этиопатогенезом и полиорганной патологией. Возрастные аспекты поражения печени представляют особый интерес и для лепрологии, поскольку основной контингент больных составляют лица пожилого и старческого возраста. Лепра – хроническое инфекционное гранулематозное заболевание, вызываемое M. leprae, характеризующееся длительным инкубационным периодом, затяжным течением, разнообразными клиническими проявлениями, склонностью к периодическим обострениям, поражающее преимущественно кожные покровы, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, периферическую нервную систему и внутренние органы. Из последних наиболее часто поражается печень, в которой обычно развивается хронический лепрозный гепатит. Лепрозный процесс вызывает достаточно выраженные специфические и неспецифические изменения паренхимы и стромы органа. Это подтверждается не только клиническими данными, но и гистоморфологией секционного материала с обна-

ружением в паренхиме органа специфической гранулемы с обилием микобактерий. В гепатоцитах развивается белковая и углеводная дистрофия, нарушаются ферментативные (главным образом, окислительно-восстановительные) процессы [12]. Значительным изменениям подвергаются ретикулоэндотелиальные элементы печени – купферовские клетки. По мнению A. Verghese и C.K. Job (1965), микобактерии лепры, попадая в них из кровяного русла, адаптируются там, а затем размножаются; в результате образуются гранулемы из небольших скоплений макрофагов, заполненных микобактериями [26].

В этиологии поражения печени при лепре нельзя исключать и токсический компонент, обусловленный длительным приемом лекарственных средств как для специфической противолепрозной терапии, так и для лечения сопутствующей патологии. А поскольку именно ферментные системы печени обеспечивают метаболизм ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов, нельзя не учитывать роли медикаментозной нагрузки в развитии патологических процессов в этом органе, поскольку зачастую она действует на уже измененном специфическим лепрозным процессом фоне [10]. Таким образом, медикаментозное поражение печени представляет актуальную проблему не только гепатологии, но и лепрологии, приобретая особое значение в гериатрической практике. Высокий риск развития лекарственных осложнений у пожилых, частота которых у данной категории пациентов в 2-3 раза превышает таковую у больных молодого и среднего возраста, обусловливает осторожный и взвешенный подход к назначению лекарственных препаратов [25]. Основными проблемами медикаментозной терапии в пожилом и старческом возрасте являются: необходимость назначения более одного лекарственного препарата в силу полиморбидности (вынужденная полипрагмазия); необходимость длительного применения медикаментов в связи с хроническим течением многих заболеваний (сердечная недостаточность, заболевания опорно-двигательного аппарата, артериальная гипертония и др.); нарушение фармакодинамики и фармакокинетики медикаментов на фоне возрастной инволюции органов и систем, а также имеющейся гериатрической патологии; нарушение комплаенса – недостаточное или неправильное выполнение предписанного режима медикаментозной терапии [9]. В связи с вышеизложенным, проблема поражения печени у больных лепрой пожилого и старческого возраста является актуальной, а разработка новых диагностических критериев и изучение возможностей коррекции морфо-функциональных нарушений печени и адекватной защиты от действия повреждающих факторов представляет практическую ценность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буеверов А.О. «Жирная» печень: причины и последствия // Практикующий врач. – 2002. – № 1. – С. 36-38.
2. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // Русс. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 13-14. – С. 608-610.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2002. – № 4. – С. 21-25.
4. Валенкевич Л.Н. Гастроэнтерология в гериатрии. – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
5. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Чучалин В.С. [и др.]. Роль перекисного окисления липидов в механизме пролиферации фиброзной ткани печени при экспериментальном хроническом гепатите // Пат. физиол. и экспериментальная терапия. – 1996. – № 2. – С. 37-39.
6. Внутренние болезни. Лекции для врачей и студентов 2 томах / под ред. Б.И. Шулутко. – СПб., 1994, Т. 1 – 480 с.
7. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В [и др.]. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2001. – № 4. – С. 22-28.
8. Гарбузенко Д.В., Попов Г.К. Механизмы регуляции регенерации печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2001. – Т. 11, № 1. – С. 21-25.
9. Дворецкий Л.И. Пожилой больной в практике терапевта // Тер. арх. – 1998. – № 3. – С. 22-28.
10. Заднепровская Е.А. Коррекция схем лечения больных лепрой в зависимости от активности монооксигеназной и ацетилтрансферазной ферментных систем печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.
11. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И. [и др.]. Антиоксидантная активность сыворотки крови // Вестник РАМН. – 1999. – № 2. – С. 15-21.
12. Логинов В.К. Лепрозное поражение печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1969. – 19 с.
13. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол, и колопроктол. – 1998. – № 1. – С. 47-53.
14. Мелентьев А.С, Гасилин В.С., Гусев Е.И. [и др.]. Гериатрические аспекты внутренних болезней. – М.: Наука, 1995. – 156 с.
15. Никитин Е.В., Сервецкий К.Л., Дорощенко П.В. Клинико-патогенетическое значение состояния перекисного окисления липидов в остром периоде вирусного гепатита В у лиц плавсостава и рекомендации по реабилитации // Вестник морской медицины. – 1998. – № 1. – С. 15-17.
16. Николаев С.М., Ажунова Т.А. Биоантиоксидант. – Тюмень, 1997. – 184 с.

17. Подколзин А.А., Донцов В.И., Крутько В.Н. [и др.]. Антиоксидантная защита организма при старении и некоторых патологических состояниях, с ним связанных // Клин. геронтол. – 2001. – № 3. – С. 50-58.
18. Подымова С.Д., Азов А.Г. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения // Информ. бюллетень. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. – 2001. – Т. 1, № 11. – С. 3-12.
19. Практическая гериатрия: Руководство для практических врачей / под ред. Е.П. Котельникова, О.Г. Яковлева. – Самара, 1995. – 613 с.
20. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов. // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 6. – С. 3-10.
21. Сорокина И.В., Крысин А.П., Хлебникова Т.Б. [и др.]. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободнорадикальному окислению. – Новосибирск: РАН, 1997. – 68 с.
22. Султанова Л.И. Функционально-метаболические аспекты патологии внутренних органов. – Ташкент, 1989. – 113 с.
23. Fromenty B., Berson A., Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation // J. Hepatology. – 1997. – Vol. 26 (suppl.1). – P. 13-22.
24. Loguercio C., Federico A. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis // Free Radic. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 1. – P. 1-10.
25. Noban L., O'Malley K. Prescribing for the elderly // Am. Geriatr. Soc. – 1988. – Vol. 36. – P. 142-149.
26. Verghese A., C.K. Job. Correlation of liver function with the pathology of the liver in leprosy // Int. J. Lepr. – 1965. – Vol. 33, № 3 (Part 1). – P. 342.

Меснянкина Ольга Александровна, младший научный сотрудник лабораторно-эксперементального отдела ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, 3, тел. (8512) 34-72-84, e-mail: niil@astmail.astranet.ru

Наумов Валентин Захарович, кандидат медицинских наук, заведующий отделом биохимии и иммуногенетики ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, 3, тел. (8512) 34-72-84, e-mail: niil@astmail.astranet.ru

Дегтярев Олег Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 31-05-46, e-mail: agma@astranet.ru

Дуйко Виктор Васильевич, кандидат медицинских наук, директор ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, 3, тел. (8512) 33-13-22

УДК 616.64 : 577.15 : 575.853
© М.В. Плосконос, А.А. Николаев, 2011

М.В. Плосконос, А.А. Николаев

МЕМБРАННАЯ И РАСТВОРИМАЯ ФОРМА FASL И АКТИВНОСТЬ МАТРИЛИЗИНА В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ МУЖЧИН

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В обзоре проведена оценка роли и экспрессии FasL в мужской репродуктивной системе и содержания его растворимой формы, а так же металлопротеиназы матрилизина (MMP-7) в спермоплазме фертильных мужчин и мужчин с различными нарушениями сперматогенеза. К настоящему времени в мировой литературе не сложилось единого мнения исследователей, касающегося образования и содержания FasL и sFasL в репродуктивной системе мужчин, что диктует необходимость расширения работы в этом направлении. Тем не менее, выявлено, что при различных нарушениях сперматогенеза и при различных андрологических заболеваниях наблюдается изменение содержания FasL и sFasL в сперме мужчин.

Ключевые слова: *FasL, sFasL, матрилизин (MMP-7), сперматозоиды, спермоплазма, апоптоз.*

M.V. Ploskonos, A.A. Nikolaev

MEMBRANEOUS AND SOLUTED FORM OF FASL AND ACTIVITY OF MATRILIZINE IN MEN REPRODUCTIVE SYSTEM

The article deals with the results of estimation and its role and expression of FasL in men reproductive system, content of its soluted form, metalloproteinaza matrilizine (MMP-7) in fertile men sperm and men with different disturbances of spermatogenesis. Till our days there is no universal opinion among investigators of the world concerning the formation and content of FasL and sFasL

in reproductive men system, this fact demands deep study in the field. But it was discovered that in different disturbances of spermatogenesis and in different andrological diseases the changes in content of FasL and sFasL in the men sperm can be observed.
Key words: *FasL, sFasL, matrilizine (MMP-7), spermatozoon, spermaplasma, apoptosis.*

Важная роль в мужской репродуктивной системе принадлежит процессу апоптоза, который является основным механизмом, приводящим к уменьшению числа половых клеток до величины, соответствующей способности клеток Сертоли обеспечивать нормальный сперматогенез, и, возможно, к освобождению от неполноценных клеток, имеющих аномальные морфологию, биохимические функции или повреждения ДНК. Роль апоптоза как регулятора численности половых клеток очевидна, чего нельзя с уверенностью сказать о полном удалении неполноценных сперматозоидов [25]. Спорным остается вопрос о присутствии маркеров апоптоза в эякулированной сперме: это может являться следствием неэффективности процесса апоптоза, начавшегося во время сперматогенеза, либо признаком программируемой гибели сперматозоидов, начавшейся после эякуляции [24].

Среди маркеров апоптоза наиболее изученным является клеточный рецептор Fas(CD95), по которому судят о готовности клетки к Fas-индуцированному апоптозу. Однако в процессе апоптоза решающая роль принадлежит также системе лигандов, основных индукторов сигнала к запуску апоптоза [11]. Fas-рецепторно-лигандная система вовлечена в защиту от иммунологических реакций в иммунологически привилегированных тканях, в том числе в яичках [1].

Fas-лиганд (FasL) – трансмембранный специфический белок с молекулярной массой 40 кД, относящийся к семейству TNF-подобных цитокинов [11]. Члены суперсемейства TNF-лиганда являются мембранными гликопротеидами II типа с ограниченной гомологией к TNF (общая гомология 20 %) во внеклеточной области. Если одни члены суперсемейства (например, TNF) взаимодействуют как комплексы, то другие – по принципу связи один лиганд/один рецептор. Сигналы могут передаваться через один лиганд. Суперсемейство TNF-лигандов вовлечено в индукцию секреции цитокинов, регуляцию повышения экспрессии молекул адгезии, активационных антигенов и костимулирующих белков, а также всех известных усиливающих и регулирующих сигналов, которые появляются во время иммунного ответа [1].

FasL экспрессируется преимущественно на активированных лимфоцитах (CD8+ Т-лимфоциты, в меньшей степени CD4+ Т-лимфоциты, NK-лимфоциты) и клетках некоторых «забарьерных» органов, таких как, например, фолликулярные клетки семенников – клетки Сертоли (поддерживающие эпителиоциты, сустентоциты), эпителий роговицы, сетчатка, кератиноциты [1]. FasL опосредует гибель клеток путем перекрестного связывания с Fas-рецептором в апоптоз-чувствительных Fas-положительных клетках.

Поскольку сперматозоиды появляются у мальчиков в 11-13 лет и содержат антигены, ранее не контактировавшие с иммунными клетками, на них может развиться иммунный ответ. Чтобы этого избежать, сперматозоиды развиваются в сперматогенных канальцах, стенки которых пропускают кислород, гормоны, питательные вещества, но не позволяют контактировать с циркулирующими в крови иммунными клетками. Все структуры семенного канальца, в первую очередь сустентоциты (клетки Сертоли), образуют особый барьер – гематотестикулярный. Клетки Сертоли постоянно вырабатывают высокий уровень FasL [11], который, связываясь с Fas-рецептором на поверхности лимфоцитов, запускает сигнал апоптоза лимфоцитов, проникших в паренхиму яичка [2]. Было показано, что аллотрансплантаты яичек от нормальных мышей не отторгаются у нормальных мышей, но отторгаются трансплантаты от мышей gld, мутантных по Fas-лиганду. Гистологический анализ подтвердил, что нормальные клетки в трансплантате выживают благодаря тому, что они индуцируют апоптоз в инфильтрирующих лимфоцитах [1].

Кроме того, апоптоз является нормальным физиологическим процессом, посредством которого регулируется интенсивность сперматогенеза, а клетки Сертоли выполняют ряд функций, координируя процесс сперматогенеза и поддерживая развитие определенного числа герминативных клеток. Клетки Сертоли участвуют в фагоцитозе сперматозоидов, значительная часть которых погибает путем апоптоза в тканях яичка, так как яички представляют собой орган, в котором апоптоз протекает особенно интенсивно [3].

Riccioli A. и соавторы предложили пересмотреть роль FasL в яичках, заключающуюся в поддержании иммунопривилегированности и регуляции физиологического апоптоза половых клеток, поскольку, по мнению авторов, обе гипотезы базируются на ошибочной клеточной локализации FasL в семявыносящем эпителии [22].

Так, например, известно, что у мышей и крыс, яички являются главным источником образования FasL в организме, и это дает возможность предположить, что Fas-система вовлечена и в поддержание иммунопривилегированной природы яичка и в регуляцию физиологического апоптоза половых тестикулярных клеток у мышей и крыс [19]. Однако, Riccioli A. и соавторы продемонстрировали, что у грызунов – мышей и крыс – FasL мРНК присутствует на поверхности эпидидимальных клеток спермы, а не на клетках Сертоли, и что белок FasL базируется на поверхности сперматозоидов. Авторы предложили, возможно, новую функцию для FasL, экспессирующегося на крысиных сперматозоидах: механизм самозащиты мужской гаметы от лимфоцитов в женском половом тракте [22]. Чтобы проверить эту гипотезу, было проведено скрещивание между мужскими *gld*, мутантными по FasL, и изогенными или неизогенными женскими особями мышей. Авторы наблюдали существенное уменьшение числа оплодотворений в аутбредных скрещиваниях с *gld* самцами по сравнению с самцами дикого типа, предполагая возможную роль FasL в качестве иммунопротектора сперматозоидов в женском половом тракте [22].

Что касается человеческой репродуктивной системы, экспрессия Fas и FasL остается под вопросом. Имеются сведения, что в отличие от грызунов, в человеческих яичках FasL мРНК не экспрессирован, в то время как Fas высоко экспрессирован. Следовательно, понятие иммунной привилегии, определяемое как длительное выживание после трансплантации и отношение к экспрессии FasL, не может быть рассмотрено применительно к человеческим яичкам [17]. Однако другие авторы считают что, подобно яичкам грызунов, FasL высоко экспрессирован в человеческих яичках, тогда как экспрессия Fas ограничена клетками Лейдига и спорадическими дегенерирующими сперматоцитами [11]. Несоответствие между этими результатами происходит, вероятно, из-за использования авторами разных антител для обнаружения FasL [14].

В исследовании, проведенном Kim S.-K. и соавторами, продемонстрирована роль системы Fas/FasL и активной каспазы-3 в процессах апоптоза при мужском бесплодии, связанном с задержкой созревания сперматозоидов и синдромом наличия только клеток Сертоли. Авторы обнаружили, что повышение активности экспрессии Fas-лиганда в ткани яичка данного контингента больных может указывать на апоптотическую элиминацию или нарушение созревания Fas-продуцирующих гамет, опосредованную через активацию каспазы-3 [16].

Хотя на яичках были проведены многочисленные исследования, данные об экспрессии Fas и FasL на эякуляторных сперматозоидах, а так же о роли Fas-системы в человеческом половом тракте очень немногочисленны, и есть только единичные факты, свидетельствующие о присутствии белка FasL на сперматозоидах фертильных мужчин. Так Riccioli A. и соавторы методом проточной цитометрии исследовали экспрессию FasL на свежевыделенных сперматозоидах мужчин. Они обнаружили, что FasL экспрессирован на сперматозоидах у 22% (у 9 из 41) мужчин с нормозооспермией, тогда как у пациентов с тератозооспермией (n=14), страдающих от первичного бесплодия не менее 2 лет и заболеваний, связанных с различными андрологическими патологиями (варикоцеле, генитальных воспалений или травм яичек), FasL на сперматозоидах отсутствовал [23].

Человеческая семенная плазма, как известно, обладает мощными иммуносупрессивными свойства, благодаря высокой концентрации простагландинов, растворимому p55 рецептору фактора некроза опухоли α (TNF-α), трансформирующему фактору роста-β (TGF-β) и спермину. Эти иммунодепрессивные факторы, как известно, дают преимущество для выживания сперматозоидов внутри агрессивной среды женского полового тракта. Напротив, описано, что после совокупления у животных и людей наблюдался сильный провоспалительный лейкоцитоз [9], и фактор или факторы, которые провоцируют лейкоцитоз, неизвестны.

Обнаруженная Riccioli A. и соавторами экспрессия FasL только на сперматозоидах мужчин с нормозооспермией и отсутствие экспрессии в патологических образцах является показателем важности роли Fas-системы в человеческой сперме, возможно как протекторного механизма защиты гамет от антиспермальных активированных лимфоцитов, присутствующих и в мужском и в женском половых трактах [23]. Таким образом, экспрессия FasL, может быть одним из факторов, улучшающих выживание сперматозоидов.

Наличие FasL на сперматозоидах только некоторых образцов спермы мужчин с нормозооспермией (22%) авторы объясняют тем, что в процессе подготовки спермы к исследованию, для того чтобы произошел процесс разжижения, образцы выдерживались в течение 30 мин при комнатной температуре и в течение этого промежутка времени FasL мог быть переведен в его растворимую форму sFasL с помощью активированной специфической металлопротеиназы – матрилизина, выявленного авторами во всех исследованных образцах. Однако, разжижение – процесс, в норме происходящий в женском половом тракте, а используемая экспериментальная процедура просто подражает физиологическому состоянию. Поэтому экспрессия FasL лишь на сперматозоидах у 22% мужчин с нормозооспермией, говорит о возможном присутствии альтернативных защитных механизмов для иммунопротекции сперматозоидов в мужских и женских половых трактах [23].

Данные Riccioli A. и соавторов [23] могут объяснить результаты Sakkas D. и McVicar CM. [21, 24, 25], показавших, что мужчины с олиготератозооспермией имеют более высокую экспрессию мембраносвязанного Fas-антигена на сперматозоидах, чем мужчины с нормальными параметрами спермы (хотя такая экспрессия Fas не значительно связана с положительной реакцией TUNEL). Отсутствие FasL на сперматозоидах у мужчин с тератозооспермией свидетельствует об отсутствующем механизме братоубийственной элиминации через апоптоз Fas-экспрессирующих сперматозоидов, посредством чего эти клетки, экспрессирующие Fas и предназначенные для перенесения апоптоза, могут избежать устраняющего механизма. Выживание дефектных гамет ухудшает качество спермы. Таким образом, система контроля за качеством сперматозоидов может функционировать не только в течение сперматогенеза, но и по всему мужскому половому тракту. Поэтому Riccioli A. и соавторы считают, что FasL, экспрессирующийся на сперматозоидах, необходим для осуществления обеих функций: для контроля за качеством спермы и для защиты от иммунного наблюдения [23]. Однако, существуют и другие механизмы вызывающие апоптоз, так как разными авторами было отмечено, что процент апоптических сперматозоидов значительно выше у инфертильных пациентов, чем у мужчин с нормозооспермией [13]. Так, например, причастность Fas-системы к апоптической смерти эпидидимальных сперматозоидов после удаления андрогенов спорна. Первые исследования показали, что передача Fas сигналов используется при апоптозе в мужских репродуктивных органах, особенно в простате и эпидидимисе после орхидектомии. Однако, в последующих исследованиях, проведенных на мышах gld, мутантных по Fas-лиганду, не удалось показать предотвращение апоптоза в репродуктивных органах, что указывает на то, что апоптоз в этих тканях после орхидектомии контролируется не Fas-системой [23]. Поэтому понадобятся дальнейшие исследования для изучения молекулярных механизмов апоптоза в репродуктивной системе мужчин.

Наряду с мембранной формой FasL существует его растворимая формы (s-форма – sFasL) [5], т.е. Fas-лиганд может освобождаться с клеточной поверхности и быть физиологически активным в растворенной форме. Растворимая форма FasL может быть результатом секреции (подобно альфа-лимфотоксину), или протеолиза (подобно фактору некроза опухолей - альфа), или может действовать аутокринным или паракринным образом. Имеются данные о том, что sFasL является результатом шеддинга – протеолитического расщепления FasL металлопротеиназами [5, 6]. sFasL считается индуктором апоптоза [1].

Человеческий sFasL является гликопротеином с молекулярной массой 26-35 кД и состоит из специфической внеклеточной области FasL, которая связывается с Fas, чтобы индуцировать апоптоз. Человеческий активный sFasL был идентифицирован в супернатантах активированных человеческих периферийных Т-клеток. Напротив, недавние исследования продемонстрировали, что блокада расщепления FasL ингибитором матрилизина (металлопротеиназы, расщепляющей FasL до sFasL) значительно увеличивает FasL-индуцируемый апоптоз, предполагая, что sFasL может противодействовать эффекту FasL [18]. Поэтому, баланс между двумя различными формами Fas-лиганда (FasL и sFasL) может быть критическим в регулировании Fas-индуцированного апоптоза, и активность матрилизина может быть важна в этой системе контроля.

Матрилизин или ММР-7 – это металлопротеиназа, расщепляющая широкий диапазон субстратов, в том числе рекомбинантный и мембраносвязанный Fas-лиганд до функционально растворимой формы sFasL [4, 7, 8]. Большинство ММР продуцируется, прежде всего, мезенхимальными клетками в строме, тогда как экспрессия матрилизина ограничена эпителиальным компонентом [23], а в особенности клетками железистого эпителия. Хотя экспрессия матрилизина связана, прежде всего, с неопластическими повреждениями и метастатической прогрессией опухолей [20], свидетельства о его экспрессии в нормальных тканях начинают накапливаться. У мышей, локализация матрилизина мРНК выявлена в очень немногих образцах ткани: высокий уровень матрилизина обнаружен в эпителиальных клетках матки, в экстратестикулярных трубочках, в эпителиальных клетках молочных желез, в криптах тонкой кишки, а так же в простатических эпителиальных клетках у мышей и человека [15]. Таким образом, экспрессия матрилизина ограничена почти исключительно репродуктивными тканями.

Немногочислены сведения о присутствии матрилизина в человеческой сперме. Riccioli A. и соавторы – первые, кто засвидетельствовали содержание матрилизина в сперме человека. Это важное обнаружение, так как эта изоформа отличается от известной ММР по своей структуре, тканевой экспрессии и функциям [23].

Riccioli A. и соавторы с помощью вестерн-блот анализа исследовали присутствие sFasL и матрилизина в семенной плазме здоровых мужчины (n=41) и мужчин с различными нарушениями сперматогенеза: с тератозооспермией (n=14), имеющих различные андрологические патологии (варикоцеле, генитальные воспаления или травмы яичек), с секреторной и экскреторной азооспермией (n=13) и у пациентов с дисфункцией семенных пузырьков (n=3). Последние две группы пациентов были отобраны для того, чтобы исследовать корреляцию между содержанием sFasL и концентрацией сперматозоидов и оценить происхождение sFasL (тестикулярный, простатический или везикулярный). sFasL и матрилизин были выявлены авторами во всех исследованных образцах. Не выявлено различия в концентрациях sFasL и матрилизина в спермоплазме между пациентами с нормозооспермией и тератозооспермией. Высокий уровень sFasL и высокая активность фермента матрилизина были обнаружены у пациентов с азооспермией. Авторами не найдена корреляция между концентрациями sFasL и матрилизина и концентрацией сперматозоидов в сперме пациентов (r=0,336, r=0,144; P>0,05 соответственно) [23].

Обнаруженный Riccioli A. и соавторами высокий уровень sFasL в семенной плазме пациентов с азооспермией, указывает на то, что sFasL образуется не в результате шеддинга с мембраны сперматозоидов, а более высокая ферментативная активность матрилизина, по сравнению с другими обследованными пациентами, может объяснить более высокие значения sFasL у пациентов с азооспермией. Присутствие sFasL и матрилизина во всех образцах спермоплазмы доказывает то, что оба вещества, образуются не только в яичках или семенных пузырьках, но также и в простате, которая ранее была описана как источник обеих молекул. В литературе сообщалось об обнаружении ММР активности в условной среде с человеческими сперматозоидами и о том, что молекулярный вес полос соответствовал желатиназам – ММР-9 и ММР-2, тогда как присутствие матрилизина (ММР-7) было исключено [23].

Однако, данные Riccioli A. и соавторов по содержанию в семенной плазме растворимой формы FasL не соответствуют данным других исследователей, которые, используя иммуноферментный анализ (ИФА), сообщили, что концентрация sFasL в человеческой семенной плазме ниже предела обнаружения [12]. Такое расхождение в результатах можно объяснить использованием авторами различных антител [10, 23].

Таким образом, к настоящему времени в мировой литературе не сложилось единого мнения исследователей, касающегося образования и содержания FasL и sFasL в репродуктивной системе мужчин, что диктует необходимость расширения работы в этом направлении. Сведения о FasL и sFasL и о роли Fas-системы в мужском репродуктивном тракте продолжают накапливаться. Тем не менее, по результатам имеющихся исследований можно сделать вывод о том, что при различных нарушениях сперматогенеза и при различных андрологических заболеваниях наблюдается изменение содержания FasL и sFasL в сперме мужчин, отражающее активность патологических процессов, протекающих в мужской репродуктивной системе. Для того чтобы окончательно сделать вывод о роли мембранной и растворимой форме FasL в репродуктивной системе мужчин и механизме

их образования, необходимо дальнейшее исследование экспрессии этих молекул в сперме пациентов с различными нарушениями репродуктивной функции. Полученные данные позволят повысить информативность исследования причин нарушения фертильности эякулята, а так же сократить группу так называемого идиопатического бесплодия у мужчин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
2. Божедомов В.А., Гузов И.И., Теодорович О.В. Иммунологические факторы бесплодного брака // Жур. Рос. общества акуш.-гинекол. – 2005. – № 1. – С. 17-21.
3. Долгов В.В., Луговская С.А., Фанченко Н.Д. [и др.]. Лабораторная диагностика мужского бесплодия. –М.: Кафедра КЛД, 2006. – 145 с.
4. Ежова Г.П., Бабаев А.А., Новиков В.В. Биоинформационные аспекты протеомики и деградации белка. – Учебно-методические материалы по программе повышения квалификации «Хранение и обработка информации в биологических системах». – Нижний Новгород, 2007. – 86 с.
5. Новиков В.В., Барышников А.Ю., Караулов А.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 249-253.
6. Плосконос М.В., Николаев А.А. Растворимая форма мембранного Fas-антигена (sFas-антигена) в норме и при патологии // Астр. мед. журнал. – 2010. – № 4. – С. 20-27.
7. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 321-328.
8. Brauer P.R. MMPs – role in cardiovascular development and disease // Front. Biosci. – 2006. – Vol. 11. – P. 447-478.
9. Denison F.C., Grant V.E., Calder A.A. [et al.]. Seminal plasma components stimulate interleukin-8 and interleukin-10 release // Mol. Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 5. – P. 220-226.
10. Fiedler P., Schaetzlein C.E., Eibel H. Constitutive expression of FasL in thyrocytes // Science. – 1998. – Vol. 279. – P. 2015a.
11. Francavilla S., D'Abrizio P., Rucci N. [et al.]. Fas and Fas ligand expression in fetal and adult human testis with normal or deranged spermatogenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 2692-2700.
12. Fujisawa M., Ishikawa T. Soluble forms of Fas and Fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele // J. Urol. – 2003. – Vol. 170. – P. 2363-2365.
13. Gandini L., Lombardo F., Paoli D. [et al.]. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P. 830-839.
14. Green D.R., Ferguson T.A. The role of Fas ligand in immune privilege // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2001. – Vol. 2. – P. 917-924.
15. Hashimoto K., Kihira Y., Matuo Y. [et al.]. Expression of matrix metalloproteinase-7 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human prostate // J. Urol. – 1998. – Vol. 160. – P. 1872-1876.
16. Kim S.-K. [et al.]. Role of Fas/FasL systems and caspase-3 activity in process of apoptosis in human infertility // Fertil. Steril. – 2007. – Vol. 87., № 3. – P. 635-642.
17. Kimmel S.G., Ohbatake M., Kushida M. [et al.]. Murine xenogeneic immune responses to the human testis: a presumed immune-privileged tissue // Transplantation. – 2000. – Vol. 69. – P. 1075-1084.
18. Knox P.G, Milner A.E, Green N.K. [et al.]. Inhibition of metalloproteinase cleavage enhances the cytotoxicity of Fas ligand // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 677-685.
19. Lee J., Richburg J.H., Younkin S.C. [et al.]. The Fas system is a key regulator of germ cell apoptosis in the testis // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138. – P. 2081-2088.
20. Leeman M.F., Curran S., Murray G.I. New insights into the roles of matrix metalloproteinases in colorectal cancer development and progression // J. Pathol. – 2003. – Vol. 201. – P. 528-534.
21. McVicar CM., McClure N., Williamson K. [et al.]. Incidence of Fas positivity and deoxyribonucleic acid double-stranded breaks in human ejaculated sperm // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81, № 1. – P. 767-774.
22. Riccioli A., Salvati L., D'Alessio A. [et al.]. The Fas system in the seminiferous epithelium and its possible extra-testicular role // Andrologia. – 2003. – Vol. 35. – P. 64-70.
23. Riccioli A., Secco V.Dal, Cesaris P.De. [et. al.]. Presence of membrane and soluble forms of Fas ligand and of matrilysin (MMP-7) activity in normal and abnormal human semen // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 10. – P. 2814-2820.
24. Sakkas D., Mariethoz E., St. John J.C. Abnormal sperm parameters in Humans are indicative of an abortive apoptotic mechanism linked to the Fas-mediated pathway // Exp. Cell Res. – 1999. – Vol. 251. – P. 350-355.
25. Sakkas D., Moffatt O., Manicardi G.C. [et al.]. Nature of DNA damage in ejaculated human spermatozoa and the possible involvement of apoptosis // Biol. Reprod. – 2002. – Vol. 66. – P. 1061-1067.

Плосконос Мария Вячеславовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-51-33, e-mail: ploskonoz@rambler.ru

Николаев Александр Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-51-33, e-mail: chimnik@mail.ru

УДК 618.3-02-092
© Л.В. Степанян, С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, 2011

Л.В. Степанян[1,2], С.П. Синчихин[1], О.Б. Мамиев[1]

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

В статье представлены современные аспекты этиологии и патогенеза неразвивающейся беременности. Приводятся данные о прогрессирующем росте этой патологии за последние 5 лет. Указано, что значительная роль в развитии замершей беременности играют инфекционно-воспалительные, генно-хромосомные, эндокринные, иммунологические и анатомо-морфологические факторы.
Ключевые слова: *неразвивающаяся беременность, репродуктивная система, этиология, патогенез, факторы.*

L.V. Stepanyan, S.P. Sinchihin, O.B. Mamiev

MISSED ABORTION: ETIOLOGY AND THE PATHOGENESIS

The article provides modern aspects of etiology and pathogenesis of missed abortion. The data about progressing growth of the specified pathology over the last 5 years was made. The significant role in the missed abortion was indicated in infectious inflammatory, genetic chromosomal, endocrine, immunological and anatomical morphological factors.
Key words: *missed abortion, reproductive system, etiology, pathogenesis, factors.*

Охрана материнства и детства является одним из приоритетных направлений современной медицины [16, 19]. В условиях неблагоприятной демографической ситуации в России и больших потерь желаемых беременностей данная проблема принимает существенное медико-социальное значение. В структуре невынашивания, особенно на ранней стадии гестационного периода, одно из главных мест занимает неразвивающаяся беременность (НБ) [13]. Частота ее за последнее десятилетие повысилась с 5-15% до 25-45% среди всех случаев гестации. В России частота этой патологии среди самопроизвольных выкидышей в ранние сроки беременности возросла с 10-20% до 45,0-88,6% в последние годы (Подзолкова Н.М. и др., 2003) [11]. По данным многоцентровых исследований зарубежных авторов распространенность неразвивающейся беременности составляет от 2,8% (в Англии) до 15% (в США) [12].

Первые сообщения о проблеме неразвивающейся беременности (НБ) появились в середине XIX века, когда в 1847 г. H. Oldham и A. Mac-Clintok для описания внутриутробной гибели плода без его элиминации из полости матки в сроке беременности более 6-7 месяцев применили термин «missed labour». В 1872 г. был предложен другой термин «missed abortion», который до настоящего времени используется акушерами-гинекологами для обозначения аналогичной ситуации при сроке гестации менее 6-7 недель [11, 23]. В научной отечественной литературе чаще фигурируют понятия «неразвивающаяся» или «замершая беременность».

Согласно положению ВОЗ (1980) НБ относится к одной из разновидностей несостоявшегося аборта (missed abortion – если НБ в сроке до 22 нед, missed labor – в более поздний срок). Данная патология имеет отдельный шифр в МКБ-10. Термин НБ имеет несколько синонимов: погибшее плодное яйцо, анэмбриония, а также blighted ovum, anembryonic pregnancy, «empty sac».

Генез НБ рассматривается многими авторами с позиции поликаузальности с учетом ряда факторов: клинико-анамнестических, эндокринных, иммунологических, генно-хромосомных, анатомо-морфофункциональных, инфекционно-воспалительных и т.д. [20].

Наличие в анамнезе женщины НБ отрицательно сказывается на репродуктивной функции. По данным литературы, в 27,4% наблюдениях отмечается привычное невынашивание беременности [3].

Одной из ведущих причин НБ является хромосомная аномалия зародыша, которая может быть результатом увеличения числа аномалий гамет. Этому может способствовать любая патология репродуктивной системы, сопровождающаяся нарушением фолликулогенеза. По обобщенным данным мировой литературы, удель-

ный вес данной причины неразвивающейся беременности в среднем составляет 18% [9]. Это, вероятнее всего, единственная, не вызывающая сомнений, причина неразвивающейся беременности [10]. Согласно данным ряда авторов, до 50% выкидышей в ранние сроки, 30% – во II триместре гестации и 3% мертворождений обусловлены хромосомными нарушениями [1, 2, 6, 19, 23]. Замершая беременность может быть также и результатом патологического развития зиготы, эмбриона, плода или структурных нарушений в генетической программе развития хориона.

Причиной прерывания беременности также могут быть гормональные нарушения, которые в среднем составляют 8-20%. Согласно данным В.Е. Радзинского с соавторами [12], эндокринные заболевания наблюдаются у 46% женщин с неразвивающейся беременностью. Ведущими эндокринными факторами прерывания беременности чаще являются гиперандрогения (18%), недостаточность лютеиновой фазы фертильного цикла (10%), гиперпролактинемия (5%), дисфункция щитовидной железы (18%) и сочетание различных нарушений (10%) [1, 2, 5, 12, 21, 24]. Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) как причина эндокринного бесплодия и невынашивания беременности у женщин впервые была описана в 1949 г. G. Jones. Пусковыми механизмами НЛФ могут быть: снижение уровня гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнТ-РГ), нарушение баланса между фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ) гормонами, неадекватный стероидогенез или нарушения рецепторного аппарата эндометрия [14, 20]. Это способствует дисбалансу между уровнями эстриола и прогестерона, приводящего к нарушению механизмов имплантации. Дефицит прогестерона и недостаточная децидуализация стромы эндометрия способствуют неполной или слабой инвазии цитотрофобласта, что подавляет нормальные гестационные изменения в маточно-плацентарных артериях и приводит к снижению кровотока в них. Следствием этого может явиться смерть эмбриона и отслойка трофобласта.

По мнению ряда авторов, среди гормональных причин прерывания беременности в I триместре основными являются гиперандрогения и гипофункция яичников [12]. Так, по данным В.М. Сидельниковой [13, 14] в 21-32% наблюдений невынашивание беременности обусловлено гиперандрогенией. Из них гиперандрогения надпочечникового происхождения выявлена у 30% женщин с НБ, яичникового генеза – у 12,1% и смешанного генеза – у 57,9%. По данным А.Т. Раисовой [8], среди женщин с явлениями гирсутизма в 6 раз чаще наблюдаются ранние самопроизвольные выкидыши и в 10 раз чаще НБ. Повышение уровня андрогенов приводит, с одной стороны, к гибели зародыша непосредственно, а с другой стороны – к плацентарной недостаточности.

Однако не при всех эндокринных заболеваниях наблюдается внутриутробная смерть эмбриона или плода. В некоторых случаях гиперандрогения (синдром Штейна-Левенталя, адреногенитальный синдром), гипо- и гиперфункция щитовидной железы способствуют недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, что требует проведения специфической гормональной коррекции. Нередко смерть эмбриона или плода возникает при наличии сахарного диабета у матери, что диктует необходимость специальной подготовки к планируемой беременности.

Доказано неблагоприятное влияние на течение беременности персистирующей патогенной и условно-патогенной флоры, включающей хламидии, уреаплазмы, микоплазмы, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, токсоплазмы и др. [4, 12]. Персистенция в эндометрии бактериально-вирусной инфекции нередко способствует усилению или возникновению эндокринопатий у матери, сопровождается нарушениями в системе гемостаза и метаболическими изменениями в слизистой оболочке матки, что приводит к плацентарной недостаточности и вторичной фетопатии. Это может служить причиной остановки развития эмбриона или плода. Инфекционные агенты также оказывают неблагоприятное влияние непосредственно на плод, вызывая первичную фетопатию [4]. Вирусные заболевания способны приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам, порокам развития плода, внутриутробной инфекции, проявляющейся в постнатальном периоде. Практически нет пациенток с привычным невынашиванием, у которых не было бы персистенции одного или нескольких вирусов. По данным В.М. Сидельниковой, частота выявления женщин с привычным невынашиванием, имеющих антитела к цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и вирусу простого герпеса (ВПГ), колеблется от 55 до 85% [13, 14]. По данным В.Е. Радзинского, носительство этих антител отмечается у 100% пациенток с НБ [12].

Однако, не всегда инфекции вызывают гибель эмбриона и плода. Это зависит от пути и массивности проникновения микроорганизмов, вовлечения в инфекционный процесс плода и околоплодных оболочек, вида и вирулентности микробов, продолжительности заболевания матери и других факторов.

Восходящий путь инфицирования эмбриона или плода, преобладающий в I триместре беременности, обусловлен хламидиями, вирусом простого герпеса, микоплазмами, грибами рода Candida. Предрасполагающими факторами к развитию воспалительного процесса могут явиться истмико-цервикальная недостаточность, частичный разрыв плодных оболочек и проведение некоторых инвазивных манипуляций с целью оценки состояния эмбриона или плода, таких как биопсия хориона, амниоцентез и др. [12].

Нисходящий путь инфицирования, как правило, начинается из хронических очагов воспаления в маточных трубах и яичниках и чаще обусловлен гонорейной и хламидийной инфекциями. Воспалительные процессы в придатках матки способствуют инфицированию краевых синусов плаценты с развитием плацентарного хориоамнионита, что приводит к поражению органов плода и его антенатальной потере [1, 12].

В несвоевременном прерывании беременности немаловажную роль играют аномалии развития гениталий. По данным литературы, около 12-15% женщин с НБ имеют опущение матки, которое в большинстве слу-

чаев сочетается с нарушением ее морфофункционального состояния (аномалии развития, генитальный инфантилизм, истмико-цервикальная недостаточность, миома и внутриматочные синехии) [5, 14, 22, 24].

В последние годы появилось много работ, посвященных изучению роли аутоиммунных процессов, в частности, антифосфолипидного синдрома (АФС) в патогенезе неразвивающейся беременности. Согласно данным литературы, смерть эмбриона или плода без проведения лечения наблюдается у 90-95% женщин, имеющих антифосфолипидные антитела [6].

Нередко причиной НБ может явиться экстрагенитальная патология матери (болезни сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарный диабет и др.).

Антифосфолипидные антитела изменяют адгезивные характеристики предимплантационной морулы, усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что рассматривают как следствие активации внутрисосудистого свертывания крови. Все это приводит к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [12]. Антифосфолипидные антитела напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное взаимодействие клеток трофобласта. Кроме того, антифосфолипидные антитела подавляют продукцию хорионического гонадотропина (ХГ) и усиливают тромботические тенденции за счет генерирования матриц для реакций свертывания [6].

По данным ряда авторов, АФС является причиной НБ в 7-40% случаев [12, 25].

При аутоиммунных заболеваниях иногда отмечаются тяжелые реологические нарушения, приводящие к образованию ретроплацентарной гематомы и блокаде маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения. Из-за тромбоэмболических повреждений трофобласта и плаценты вследствие повреждения клеток эндотелия сосудов и тромбоцитов возможна смерть эмбриона или плода.

В литературе имеется много данных, свидетельствующих о влиянии плацентарных белков [18], цитокинов [16], снижения уровня содержания витамина B_{12}, локального фактора IGF-I, аутоиммунных процессов и нарушений гемостаза [23] в патогенезе невынашивания беременности. Ряд исследователей приводят сведения о роли эндометриальных факторов в развитии замершей беременности [4, 21]. Изменения иммунного статуса у женщин с погибшей беременностью не являются однотипными, а в определенной степени связаны с ведущей причиной гибели плода. Согласно данным А.В. Мещеряковой и соавторов [7], в генезе НБ в 67% наблюдений определенная роль принадлежит нарушениям локального иммунитета.

В генезе НБ важная роль принадлежит материнскому иммунитету. Он развивается путем активации материнских макрофагов и естественных киллеров (NK), что приводит к снижению содержания Т-супрессоров, В-лимфоцитов и изменению уровня продуцируемых цитокинов. Также на фоне хронического эндометрита происходят изменения и на уровне локального иммунитета. По данным Н.К. Тетруашвили, во всех случаях НБ уровень провоспалительных цитокинов ФНО, ИНФ, ИЛ-1, ИЛ-6 превышает уровень регуляторных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 [16].

Состояние общества, образ жизни, профессиональные условия, семейное положение, экологические факторы, а также вредные привычки оказывают определенное влияние на репродуктивную функцию женского организма. Согласно классификации С.И. Слепцовой [15], этиологические факторы подразделяются на медицинские и социально-средовые, связанные как с организмом женщины, так и с организмом мужчины, и с особенностями развития плода. Так, Л.К. Хван [17] также указывает, что в формировании любой патологии одним из наиважнейших факторов являются состояние окружающей среды и условия жизни людей. Репродуктивное здоровье населения служит индикатором экологического и социального фона и может быть моделью для оценки влияния экологических и социальных факторов на организм женщин. Одним из проявлений нарушений экологического равновесия и/или социального дисбаланса является НБ [15, 17].

Таким образом, генез НБ можно рассматривать с мультифакторных позиций.

Несмотря на интенсивное изучение данной проблемы, по-прежнему частота невыясненных причин НБ остается на достаточно высоком уровне (26-66%) [23]. В настоящее время многие вопросы этиологии и патогенеза до конца не разрешены. Это, несомненно, требует проведения дальнейших, более детальных исследований данной проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журн. акуш. и жен. бол. – 2004. – Т. 53, № 1. – С. 37-41.
2. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // Журн. акуш. и жен. бол. – 2007. – № 1. – С. 81-95.
3. Газазян М.Г., Гуман Л.П., Зуев В.В. Возможности улучшения репродуктивного здоровья супружеских пар, перенесших неразвивающуюся беременность. // Матер. 5-го Рос. форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 46-47.
4. Колесникова И. К. Состояние иммунитета на системном уровне и в эндометрии у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков инфекционного и гормонального генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Иваново, 2004. – 151 с.

5. Кулаков В.И. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 539 с.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: «Russo», 2001. – 703 с.
7. Мещерякова А.В. Демидова Е.М., Старостина Т. А. [и др.]. Иммуноморфологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности, сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции // Акуш. и гинек. – 2001. – № 3 – С. 22-24.
8. Раисова А.Т. Невынашивание беременности у женщин с гиперандрогенией // Акуш. и гинек. – 1991. – № 6. – С. 28-31.
9. Овсянникова Т.В., Сидорова И.С., Данилова О.С. Современный взгляд на иммунологические аспекты невынашивания // Гинекология – 2004. – Т. 6, № 2, – С. 73.
10. Озерова Р.И., Доброхотова Ю.Э. Неразвивающаяся беременность. «Актуальные вопросы невынашивания беременности». Сборник клин. лекций. – М., 2007. – 50 с.
11. Подзолкова Н.М., Истратов В.Г., Золотухина Т.В. [и др.]. Клинические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2003. – Т. 2. – С. 40-44.
12. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
13. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М: Триада-Х, 2002. – 304 с.
14. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2007. – Т. 2. – С. 62-66.
15. Слепцова С.И. Риск, прогноз и профилактика невынашивания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1991. – 35 с.
16. Тетруашвили Н. К. Ранние потери беременности: иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 48 с.
17. Хван Л.К. Невынашивание беременности в регионе Приаралья: автореф. дис. …канд. мед. наук. – Алмата, 1998. – 24 с.
18. Baszak E., Sikorski R., Milart P. Clinical features of missed abortion // Ginekol. Pol. – 2001. – Vol. 72, № 12. – P. 1069-1072.
19. Beer A.E., Kwak J.Y.H. Reproductive Medicine Program. Finch University of Health Science. – Chicago, 2001. – 96 p.
20. Beata Polgar, Szekeres-Bartho J. [et al.]. Molecular Cloning and Immunologic Characterization of a Novel cDNA Coding for Progesterone-Induced Blocking Factor1. // J Immunol – 2003. – № 171. – P. 5956-5963.
21. Carp HJA, Shoenfeld Y. Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multi factorial process // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46, № 10. – P. 1517-1525.
22. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. Semin Report Med 2006. – Vol. 24, № 1 – P. 54-60.
23. Raziel A., Kornberg Y., Friedler S. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomoceysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss // Am. J. Reprodlmmunol. – 2001. – Vol. 45, № 2 – P. 65-71.
24. Schindler A.F., Campagnoli C., Druckmann R. [et al.]. Classification and pharmacology of progestins // Maturitas. – 2003. – Vol. 46, № 1. – P. 7-16.
25. Vinatier D., Dufour P., Cosson M. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2001. – Vol. 96, № 1. – P. 37-50.

Степанян Лусине Вардановна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел.(8512) 33-38-11; врач акушер-гинеколог Областного перинатального центра ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 25-32-61, факс: (8512) 25-31-68, (8512) 28-18-42, e-mail: lus-s84@mail.ru

Синчихин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел.(8512)33-38-11, e-mail: doc_sinchihin@rambler.ru

Мамиев Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел.(8512) 33-38-11, e-mail: MamievOB@rambler.ru

УДК 616.248-002
© Т.Р. Стройкова В.И. Григанов, 2011

Т.Р. Стройкова, В.И. Григанов

ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцравития России

Несмотря на разнообразие клинических проявлений бронхиальной астмы и клеток, участвующих в патогенезе заболевания, неизменной чертой данной патологии является воспаление дыхательных путей. Помимо воспалительной реакции, в бронхиальной стенке выявляются характерные структурные изменения, которые рассматриваются как процесс ремоделирования.
***Ключевые слова**: бронхиальная астма, воспаление, факторы роста, дети.*

T.R. Stroykova, V.I. Griganov

THE PROBLEM OF CHRONIC INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Alongside with variety of clinical manifestations of bronchial asthma and cells involved in the disease pathogenesis there is the significant feature of such pathology-inflammation of respiratory ways. In addition to inflammatory reaction there are characteristic structural changes in the bronchial wall which show the process of remodeling.
***Key words:** bronchial asthma, inflammation, growth factors, children.*

Вопрос хронического воспаления всегда актуален и бесспорно современен, несмотря на всестороннюю изученность. Научные достижения в изучении аллергического воспаления при бронхиальной астме (БА) масштабны [12], однако исследования хронического воспалительного процесса в бронхиальной стенке на фоне различной базисной терапии, в том числе и длительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) продолжаются до настоящего момента [1]. У детей такие исследования малочисленны [4].

В упрощенном виде патогенез бронхиальной астмы можно представить как комбинацию двух основополагающих механизмов: хронического воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов. Вследствие инициирования различными механизмами возникает хроническое воспаление дыхательных путей (отек, вазодилатация, клеточная инфильтрация, увеличение слизистых желез и мышечной массы бронхов) и действия множества медиаторов воспаления [9].

Воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме – комплексный процесс, который начинается с повреждения эпителия, нарушения мукоцилиарного клиренса и последующего взаимодействия первичных, вторичных эффекторных клеток и их медиаторов [13]. Воспалительный процесс захватывает все слои бронхиальной стенки: эпителий, базальную мембрану, сосуды и гладкую мускулатуру [5].

В основном поражаются крупные, средние и мелкие бронхи, локализованные после 7-8-й генерации бронхиального дерева, составляющих около 80% легочной поверхности. Периферические дыхательные пути при этом являются важнейшим компонентом гиперреактивности [10]. Морфологические данные показывают, что при БА имеющееся выраженное воспаление мелких бронхов (диаметром менее 2 мм) в большей степени, чем крупных, – главное проявление патогенеза заболевания [6].

Закономерный характер развития воспаления при бронхиальной астме в большей степени обусловлен медиаторами воспаления. Они высвобождаются из первичных клеток: тучные, эпителиальные, макрофаги. Первичные эффекторные клетки вызывают изменения после контакта с аллергеном. Тучные клетки не играют основной роли в хроническом воспалении, но их роль важна в формировании немедленной реакции на введение аллергена. Альвеолярным макрофагам (АМ) и их медиаторам придается большое значение в развитии хронического воспаления по сравнению с тучными клетками [17]. Активность АМ, в отличие от последних, не подавляется симпатомиметиками, поэтому необходим длительный прием ИГКС. Клетки эпителия бронхов также высвобождают медиаторы, прежде всего метаболиты арахидоновой кислоты. Вторичные (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, тромбоциты) клетки воспаления мигрируют в просвет дыхательных путей [15]. Воспалительные медиаторы высвобождаются не только из воспалительных клеток, но и из структурных клеток дыхательных путей (эпителия и эндотелия, фибробластов, клеток гладких мышц бронхов), меняющих свой фенотип (становятся медиаторпродуцирующими клетками). Воздействие медиаторов приводит к токсическому воздействию на окружающие ткани (с их локальным повреждением), развитию спазма гладких мышц, повышению проницаемости эпителия, отеку и гипердискринии [21]. Медиаторы могут действовать прямо на гладкие мышцы бронхов или опосредованно за счет стимуляции афферентных нервов в дыхательных путях.

Таким образом, клетки воспаления и их медиаторы, локализованные в зоне действия аллергена, формируют воспалительную реакцию в бронхиальной стенке. Доминирующим при бронхиальной астме является эозинофильный тип воспаления [24].

В патогенезе бронхиальной астмы роль эозинофилов весьма велика. Воспаление при бронхиальной астме характеризуется миграцией эозинофилов из периферической крови в дыхательные пути (в норме их там нет), где они скапливаются в высоких концентрациях и стимулируют воспаление. Так, эозинофилы могут выделять широкий спектр цитокинов, прежде всего ИЛ-2, 3, 4, 6, 10, 12, трансформирующих фактор роста (ответственный за увеличение гладкомышечных клеток), ФНО-α, липидные медиаторы (LTB4, LTC4) [20]. Эозинофилы стимулируют не только повреждение тканей, изменения в сенсибилизированных дыхательных путях, но и влияют на иммунорегулирующие механизмы [17].

В поздней реакции на аллерген и прогрессировании бронхиальной астмы важная роль отводится Т-лимфоцитам (выделяющим цитокины, управляющие активностью других клеток), они – центральное звено в каскаде воспалительных реакций при БА. Происходит перестройка иммунной системы на Th2-зависимый путь (переключение синтеза В-лимфоцитами IgM и IgG на синтез IgE), когда активация антигенспецифичных Т-лимфоцитов может идти и в отсутствие антигена (аллергена), являясь иммунопатологической основой болезни. Активированные Th2-клетки секретируют ИЛ-4, 5, 6, 10, 13 (ответственные за развитие гиперреактивности бронхов) и большое число факторов роста, способствующих привлечению и активации тучных клеток, эозинофилов [20]. Последние в свою очередь способствуют гиперреактивности дыхательных путей и их обструкции. Известно, что при длительном течении БА возникают нарушения морфологических и функциональных свойств клеток дыхательных путей [7]. Данный процесс известен под термином «ремоделирование» (РМ). РМ – гетерогенный процесс, который приводит к нарушению биофизических закономерностей, а именно ключевого момента, определяющего сокращение гладкомышечных клеток при воздействии различных биологически активных веществ, в том числе факторов роста [23]. Процессы РМ у детей изучены недостаточно, факторы роста, имеющие отношения к данному процессу, также плохо изучены [4].

Факторы роста, продуцируемые макрофагами, лимфоцитами, тромбоцитами, фибробластами и другими клетками, играют важную роль в зоне воспаления. К ним относятся: факторы роста эпидермиса (стимулятор пролиферации и созревания эпителия, стимулятор ангиогенеза); трансформирующий фактор роста (стимулятор ангиогенеза, хемоаттрактант фибробластов, стимулятор синтеза коллагена, фибронектина, ангиогенеза, ингибитор протеолиза); тромбоцитарный фактор роста (стимулятор миграции, пролиферации и синтеза белка в клетках-мишенях, обладает провоспалительным эффектом), фактор роста эндотелиоцитов; фактор роста фибробластов кислый и основной (стимуляторы пролиферации всех клеток сосудистой стенки); колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный и макрофагальный стимуляторы дифференцировки, пролиферации и функциональной активности клеток гранулоцитарного и моноцитарного ряда) [8]. Цитокины (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7), продуцируемые Т - и В-лимфоцитами, мононуклеарами, тучными клетками, фибробластами, эндотелиоцитами, обеспечивают хемотаксис, фиброгенез, ингибируют апоптоз, стимулируют процессы пролиферации в очаге воспаления. Ингибиторами роста для некоторых клеток служат те же цитокины, которые стимулируют пролиферацию – это ФНО, трансформирующий фактор роста [25].

Широкий спектр эффектов обнаружен у фактора роста нервной ткани, который участвует в превращении фибробластов в миофибробласты, индуцирует выделение трансформирующего фактора, ИЛ- 4, ИЛ-13, продукцию фибробластами коллагена 1 типа, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, то есть влияет на ангиогенез, сенсорную иннервацию дыхательных путей. Ростовые факторы, взаимодействуя с рецепторами на клетках-мишенях, могут непосредственно стимулировать синтез ДНК в клетках или подготавливать внутриклеточные рецепторы и ферменты к митотической деятельности [22].

Гиперреактивность дыхательных путей связана с развитием позднего астматического ответа (при воздействии разных экзо-, эндогенных стимулов, вызывающих бронхоспазм: холодный воздух, диоксид серы, тесты с ацетилхолином или гистамином) и отражает повышенный ответ бронхиального дерева. У пациентов с бронхиальной астмой калибр бронхиального дерева изменяется в течение дня и в различные дни с появлением симптоматики данного заболевания [3].

В основе механизмов гиперреактивности дыхательных путей так же лежит дисбаланс в вегетативной (автономной) нервной системе – повышение активности: холинергической нервной системы и альфа-адренорецепторов (что позволяет им доминировать, приводя к бронхоконстрикции) на фоне снижения активности адренергических бронходилататорных систем. Последнее обусловлено снижением активности адренорецепторов, их числа или «плохой» регуляции их функции (после воздействия воздушных ирритантов в больших дозах или вирусной инфекции) на фоне неизмененной активности холинергических рецепторов, что и приводит к блокаде бета-адренорецепторов [16].

На сегодняшний момент убедительно доказано, что в формировании воспалительного процесса в бронхах большое значение имеют нейрогенные механизмы с участием нейропептидов. При этом, помимо классических холинергических и адренергических механизмов иннервации дыхательных путей, описан и оправдано привлекает к себе внимание неадренергический-нехолинергический (НАНХ) путь иннервации бронхов. Эта автономная нервная система легких состоит из неадренергических тормозящих нервов, вызывающих при стимуляции бронходилятацию, и нехолинергических активирующих нервов, вызывающих бронхоспазм. НАНХ-волокна выделяют такие нейропептиды как субстанция Р, нейрокинины А и В, вазоактивный интестинальный пептид. В частности, субстанция Р оказывает прямое действие на сосуды и увеличивает их проницаемость, что

не ингибируется антигистаминными препаратами. Нейрогенное воспаление с участием нейропептидов может сопровождать и усугублять имеющееся аллергическое воспаление[14].

Изменения микроциркуляции при ремоделировании связаны с тремя механизмами: ангиогенезом, расширением сосудов и повышение их проницаемости. В процессе неоваскуляризации принимает участие сосудистый эндотелиальный фактор, ангиопоэтин-1, а также, что важно отметить, гепарин, являющийся основным гликозаминогликаном гранул тучных клеток, обладающий проангиогенной активностью. Новообразованные при ремоделировании сосуды дыхательных путей обладают нестабильностью, что может способствовать еще больше возрастанию сосудистой проницаемости [9].

В биоптатах бронхов у больных с БА практически всегда отмечаются признаки структурной перестройки, но не всегда обнаруженные признаки ремоделирования бронхов обнаруживают себя клинически. Имеются данные, что структурные изменения бронхов, имеющиеся при ремоделинге, встречаются у пациентов, не страдающих БА при наличии у них только гиперреактивности бронхов (БГР). В некоторых исследованиях отмечено, что в биоптатах бронхов у детей младшего возраста, у которых имеет место бронхиальная гиперреактивность (до манифестации БА), происходит формирование субэпителиального фиброза [5].

Субэпителиальный фиброз связан с преимущественным накоплением в ретикулярной пластинке экстрацеллюлярного матрикса: фибронектина, различных видов коллагена, что, по-видимому, и определяет развитие гиперреактивности дыхательных путей. Однако, по мнению других ученых, процесс ремоделирования может приводить к снижению БГР за счет развития соединительной ткани, что увеличивает их ригидность [2].

Высокая концентрация аденозина является индикатором гипоксических и воспалительных реакций. В этом случае основная функция аденозина состоит в снижении степени поражения тканей и их восстановлении посредством повышения уровня кислорода, снижения воспаления и стимуляции развития кровеносных сосудов. Однако, несмотря на действенность аденозина в качестве внутреннего противовоспалительного регулятора, хроническое повышение его концентрации может инициировать воспалительную реакцию.

Участие аденозина в патогенезе, появлении и поддержании хронической воспалительной реакции дыхательных путей при астме вызывает огромный интерес. Исследования на мышах с генетической делецией аденозиндезаминазы и увеличенным уровнем интерлейкина-13 показали, что повышенный уровень аденозина индуцирует сильную воспалительную реакцию в легких и изменение тканей дыхательных путей (фиброз, эмфизеноподобные поражения) [18]. Чрезмерная экспрессия аденозина повышает выработку молекул, поддерживающих прогресс воспаления, запуская тем самым механизм аденозин-опосредованой амплификации воспалительных процессов дыхательных путей, приводящий к их структурным изменениям. При бронхиальной астме у детей имеет место нарушение процессов перемещения кальция в иммунокомпетентных клетках, образование и выход из клеток медиаторов аллергии и возникновение в этой связи клинических проявлений заболевания. Показано существенное усиление перемещения мембраносвязанного кальция в лимфоцитах периферической крови in vitro под воздействием неспецифической (конканавалин А) стимуляции клеток у детей, больных атопической астмой. Этот феномен наблюдался при различной тяжести и в различные периоды заболевания. У больных бронхиальной астмой отмечено увеличение числа лимфоцитов, связывающих комплекс кальций-хлортетрациклин (хлортетрациклин – индикатор кальция), что объяснялось повышенным содержанием катиона в мембране иммунокомпетентных клеток [19]. Вторичная недостаточность антиоксидантных ферментов, выявляющаяся при бронхиальной астме, может приводить к увеличению уровня свободных радикалов, образующихся в процессе НАДФ оксидазного пути метаболизма кислорода [2]. Кроме прямого повреждающего действия на клетки тканей дыхательных путей, радикалы кислорода, по-видимому, способны индуцировать секрецию хемокинов, что приводит к усилению инфильтративного компонента воспаления [11].

Таким образом, процесс хронического воспаления лежит в основе основной стратегии лечения бронхиальной астмы. А изученные структурно-морфологические изменения дыхательных путей позволяют разрабатывать новые патогенетические подходы к лечению данного заболевания и достижению эффективного контроля над ним.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 6-11.
2. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76-84.
3. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г. [и др.]. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 4. – С. 14-16.
4. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И, Смирнов И.Е. Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркеры // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 1-5.
5. Пыцкий В.И. Взгляд на бронхиальную астму и атопию // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 36-43.

6. Силютина А.А. Вклад клеточных факторов в сосудистое ремоделирование слизистой оболочки бронхов // Материалы международной 69-й научной итоговой студенческой конференции, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова / под ред. академика РАМН В.В. Новицкого, член. корр. РАМН Л.М. Огородовой. – Томск, 2010. – 54 с.
7. Фисенко В. Сосудистый компонент ремоделирования при бронхиальной астме и эффекты лекарственных средств // Врач. – 2007. – № 1. – С. 17-18.
8. Фисенко В., Чичкова Н. Принципы действия глюкокортикостероидов при бронхиальной астме // Врач. – 2006. – № 2. – С. 52-57.
9. Фисенко В., Чичкова Н. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия // Врач. – 2006. – № 12. – С. 14-20.
10. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Конституциональная (врожденная) гиперреактивность бронхов – фактор предрасположенности к бронхообструктивным заболеваниям у детей) // Педиатрия. – 2008. – № 4. – С. 116-119.
11. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Терапевтический архив. – 2001. – № 3. – С. 5-9.
12. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2008. – 160 с.
13. Чучалин А.Г. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2005. – 51 с.
14. Эюбова А.А, Аллахвердиева Л.И., Султанова Н.Г. Роль нейропептидов в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Иммунология. – № 5, – С. 290-292.
15. Beckett P.A., Howarth P.H. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 163-174.
16. Black J.L., Roth M., Lee J. [et al.]. Mechanism of airway remodelling. Airway smooth muscle // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 563-566.
17. Bousquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. [et al.]. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 1720-1745.
18. Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E. The contribution of transforming growth factor-b and epidermal growth factor signaling to airway remodelling in chronic asthma // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 208-229.
19. Chetta A., Zanini A., Foresi A. [et al.]. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodelling in asthma // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 1437-1442.
20. Crivellatto E., Ribatti D. Involvement of mast cells in angiogenesis and chronic inflammation // Current Drug Targets — Inflammation & Allergy. – 2005. – Vol. 4. – P. 9-11.
21. Elias J.A. Airway remodelling in asthma. Unanswered questions // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 168-171.
22. Frossard N., Freund V., Advenier C. Nerve growth factor and its receptors in asthma and inflammation // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 500. – P. 453-460.
23. Homer R.J., Elias J.A. Airway remodelling in asthma: therapeutical implications of mechanisms // Physiology. – 2005. – Vol. 20. – P. 28-35.
24. Kay A.B., Phipps S., Robinson D.S. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25. – P. 477-482.
25. Redington A.E. Fibrosis and airway remodelling // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, Suppl. 1 – P. 42-45

Стройкова Татьяна Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet ru.

Григанов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.67:546.221
© А.Т. Абдрашитова, Т.Н. Панова, И.А. Белолапенко, 2011

А.Т. Абдрашитова[1], Т.Н. Панова[1], И.А. Белолапенко[2]

ВКЛАД ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ ЛИЦ, ЗАНЯТЫХ НА ГАЗОДОБЫВАЮЩЕМ ПРОИЗВОДСТВЕ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

Преждевременное старение обусловлено действием эндогенных и экзогенных факторов. Для оценки вклада наследственности и действия производственных факторов газодобывающего предприятия в ускорение темпа старения произведена оценка этиологической доли относительного риска изучаемых воздействий. Установлено, что структура факторов, определяющих темп старения работников газодобывающего производства, представляет собой пирамиду, в основании которой лежит наследственность. Роль эндогенных факторов нивелируется средовым компонентом.
Ключевые слова: *преждевременное старение, сероводород, наследственность, вредные привычки.*

A.T. Abdrashitova, T.N. Panova, I.A. Belolapenko

THE CONTRIBUTION OF ENDOGENOUS AND EXOGENOUS FACTORS TO THE DEVELOPMENT OF PRESENILATION OF PERSONS WORKING IN GAS PROCESSING INDUSTRY

The presenilation is due to the action of endogenous and exogenous factors. To estimate the influence of genetics and action of industrial factors of gas processing establishment in the exceleration of presenilation there was made the valuation of etiologic part of relative risk of the studied influence. It was found out that the structure of factors determining the velocity of senility of workers in gas processing industry may be seen in form of pyramid in the base of which there will be genetics. The role of endogenous factors leveled by medium component.
Key words: *presenilation, hydrogen sulfide, genetics, harmful habits.*

Роль генов в процессах старения обсуждается давно. Было известно, что наследуемость продолжительности жизни, как правило, не превышает 30% и соответствует наследованию полигенного количественного признака (наподобие роста или массы тела) [4]. Исследования близнецов показали, что примерно 25% вариации продолжительности жизни человека объясняется генетическими факторами [9, 10]. По расчетам профессора Г.Д. Бердышева, на 60% продолжительность нашей жизни предопределена при рождении, а на остальные 40 зависит от обстоятельств и условий жизни [6].

Ведущим промышленным предприятием Астраханской области является ООО «Газпром добыча Астрахань», среди производственных факторов которого сероводород занимает ведущее место [3]. Основной патогенетический механизм повреждающего воздействия сероводорода на организм – необратимое ингибирование железосодержащих цитохромов – aa_3, связывание с железом в их молекулах и, как следствие, нарушение усвоения тканями кислорода с развитием тканевой гипоксии, что сопровождается изменениями функционирования различных органов и систем, в том числе иммунной [8]. Ранее нами установлено, что преобладающее большинство сотрудников предприятия имеют нарушения регуляции апоптоза и подвержены преждевременному старению (ПС) [1, 2].

Учитывая, что ПС может быть обусловлено как эндогенными факторами, например, мутациями в некоторых генах при синдроме прогерии, так и экзогенными факторами, включающими профессиональные вредности (химические, токсические вещества, канцерогены, ионизирующую радиацию, электромагнитные поля низкой частоты – 50 Гц, тяжелую неквалифицированную физическую работу), экологические факторы (загрязнение окружающей среды) и вредные привычки (злоупотребление алкоголем и табакокурение) [4], нами была предпринята попытка оценки вклада наследственности и средовых факторов в развитие процессов ПС у лиц, занятых на производстве по добыче газа.

Цель: оценить вклад эндогенных и экзогенных факторов в развитие процессов преждевременного старения лиц, подверженных длительному контакту с сероводородсодержащим газом.

Материалы и методы. Обследовано 1600 работников ООО «Газпром добыча Астрахань», проходящих ежегодный профилактический осмотр в поликлинике Негосударственного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть». Все обследуемые лица – мужского пола, преимущественно рабочих специальностей – 1212 человек (75,6%), в возрасте 43,6±10,8 лет, со стажем 12,18±6,79 лет. Группа сравнения составлена из 100 сотрудников производственно-строительной компании «АСК» преимущественно рабочих специальностей – 84

человека (84,0%), не имеющих контакта с сероводородом, в возрасте 42,35±9,6 года, со стажем 7,32±3,49 лет, что достоверно не отличается от основной группы как по возрасту (p=0,8), так и по стажу (p=0,08). Всем обследованным проводилось анкетирование с указанием паспортных данных, профессии, условий труда (с указанием неблагоприятных производственных факторов и длительности контакта с ними), вредных привычек и их стажа, наличия родственников-долгожителей, сведений о перенесенных ранее заболеваниях. Биологический возраст (БВ) определяли по методике Научного центра клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Российской академии медицинских наук [7]. С помощью метода максимума правдоподобия определялась вероятность появления признака в опытной и контрольной группе по формуле: p =m/N, где p – данная вероятность; m – количество признака (в данном случае – количество лиц с ПС в группе в зависимости от различных факторов и их градаций); N – общее количество обследованных. Удельный вес признака представляет собой отношение ln ($p_{контроль}/p_{опыт}$). Проведено определение этиологической доли относительного риска (EF) по формуле: EF=[RR-1/RR]×100; где RR – отношение распространенности ПС среди лиц, которые подвергаются действию вредного фактора ($P_{вр.}$) к распространенности среди лиц без воздействия такого фактора ($P_{оп.}$). Согласно этой методике, если в рассматриваемой выше формуле получается значение EF менее 33, то риск развития патологии под воздействием вредного производственного фактора очень мал, если он в пределах от 33 до 50 – средний, в пределах 51-66 – высокий и в пределах 67-80 очень высокий [5]. Статистический анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения Microsoft Excel XP.

Результаты и обсуждение. При проведении анкетирования в основной группе выявлено, что вредные привычки имеет 1361 человек (85,1%), курят 1327 человек (82,9%), злоупотребляет алкоголем 1297 человек (81,1%), сочетание вредных привычек наблюдается у 1249 человек (78,1%) обследованных. В группе сравнения вредными привычками страдает 78 человек (78,0%), курят 78 человек (78,0%), злоупотребляет алкоголем 64 человека (64,0%), сочетание вредных привычек отмечено у 64 человек (64,0%). По распространенности вредных привычек группы достоверно не отличаются (χ^2=3,54, p=0,06), однако в группе сравнения реже отмечено злоупотребление алкоголем (χ^2=17, p=0,00001).

В основной группе выявлено наличие родственников-долгожителей второго-третьего кровного родства, прослеженных в одном поколении, у 432 человек (27,0%), причем из них курят 371 человек (85,9%), злоупотребляют алкоголем 371 человек (85,9%), обе вредные привычки имеют 363 человека (84,1%). В группе сравнения родственников-долгожителей имеют 20 человек (20,0%).

При изучении БВ работников газодобывающего предприятия выявлено, что у 1120 человек (70,0%) старение развивается ускоренно, в группе сравнения темп старения ускорен лишь у 44 обследованных (44,0%). В среднем темп старения среди работников газодобывающего предприятия составил 4,88±1,9 лет, в группе сравнения 0,97±0,58 лет, (p<0,001).

С помощью метода максимума правдоподобия проведено определение вероятности появления ПС в зависимости от различных факторов и их градаций. Вероятность возникновения ПС под воздействием комплекса производственных факторов газодобывающего предприятия: p=m/N=0,70, в группе сравнения 0,44. Удельный вес изучаемого признака ln ($p_{ср}/p_{осн}$)= ln (0,44/0,70)= -0,46. Аналогичным образом оценены удельные весовые коэффициенты факторов, воздействующих на обследованных.

Профессиональная принадлежность:
рабочие специальности: $p_{осн}$=m/N=0,57, $p_{ср}$=m/N=0,37, ln (0,37/0,57)= -0,43,
инженерно-технические работники: $p_{осн}$=m/N=0,17, $p_{ср}$=m/N=0,57, ln (0,57/0,17)=1,21.

Возраст:
до 40 лет: $p_{осн}$=m/N=0,58, $p_{ср}$=m/N=0,80, ln (0,80/0,58)=0,32,
40-50 лет: $p_{осн}$=m/N=0,53, $p_{ср}$=m/N=0,40, ln (0,40/0,53)= -0,28,
старше 50 лет: $p_{осн}$=m/N=0,53, $p_{ср}$=m/N=0,43, ln (0,43/0,53)= -0,21.

Стаж работы:
до 5 лет: $p_{осн}$=m/N=0,90, $p_{ср}$=m/N=1,00, ln (1,00/0,90)=0,11,
5-10 лет: $p_{осн}$=m/N=0,28, $p_{ср}$=m/N=0,57, ln (0,57/0,28)=0,71,
более 10 лет: $p_{осн}$=m/N=0,48, $p_{ср}$=m/N=0,35, ln (0,35/0,48)= -0,31.

Родственники-долгожители:
имеются: $p_{осн}$=m/N=0,50, $p_{ср}$=m/N=0,35, ln (0,35/0,50)= -0,35,
отсутствуют: $p_{осн}$=m/N=0,53, $p_{ср}$=m/N=0,47, ln (0,47/0,53)= -0,12.

Вредные привычки (табакокурение и/или злоупотребление алкоголем):
имеются: $p_{осн}$=m/N=0,69, $p_{ср}$=m/N=0,50, ln (0,50/0,69)= -0,32,
отсутствуют: $p_{осн}$=m/N=0,40, $p_{ср}$=m/N=0,25, ln (0,37/0,57)= -0,47.

С учетом максимума правдоподобия можно определить для каждого обследованного итоговый индекс Z, который складывается из всей суммы удельных весовых коэффициентов. Если Z>0 или Z=0, то обследуемый не относится к группе риска и вероятность заболеть низка. Если Z<0,то это свидетельствует о том, что обследуемый относится к группе риска. Представленная схема определения индивидуального риска позволяет с наибольшей эффективностью при проведении профилактического осмотра выделить группу риска и проводить целенаправленные профилактические мероприятия.

При определении этиологической доли относительного риска развития ПС под действием комплекса производственных факторов газодобывающего предприятия получено: EF=[1,59-1/1,59]×100=37,0%, где RR=0,7/0,44=1,59, следовательно лица, занятые на производстве по добыче газа, подвержены среднему риску развития ПС. Доля относительного риска ПС под действием вредных привычек составила: EF=[1,37-1/1,37]×100=27,0%, где RR=0,59/0,43=1,37, следовательно, лица, страдающие вредными привычками, подвержены низкому риску развития ПС. Доля относительного риска ПС в зависимости от наследственных факторов: EF=[0,83-1/0,83]×100=-20,5%, где 0,41/0,49=0,83, следовательно, при наличии родственников-долгожителей риск ПС снижается незначительно.

В свете множества научных исследований, посвященных изучению роли генетических факторов в развитии старения, нами был ожидаем более высокий вклад наследственности в развитие ПС. Выявленное при формализованной оценке преобладание экзогенного компонента над эндогенным нацелило нас на поиск причин, вызвавших полученное несоответствие. Для выявления роли эндогенных факторов мы выбрали среди обследуемых основной и групп сравнения лиц без вредных привычек и контакта с сероводородом, имеющих родственников-долгожителей. При изучении вклада эндогенных факторов в развитие ПС получено, что доля относительного риска EF=[0,71-1/0,71]×100= -40,8%, где 0,20/0,28=0,72, что преобладает над средовым компонентом.

Заключение. С помощью метода максимума правдоподобия предложена схема определения индивидуального риска ПС лиц, занятых на производстве по добыче газа. Рассчитанные удельные весовые коэффициенты факторов позволяют при проведении профилактического осмотра без дополнительных лабораторно-инструментальных обследований выделить группу риска и проводить целенаправленные профилактические мероприятия. Формализованная оценка этиологической доли относительного риска развития ПС показала первостепенное значение производственного фактора, в меньшей степени наследственного и вредных привычек. При изучении вклада эндогенных факторов в развитие ПС у лиц без вредных привычек и контакта с сероводородом, имеющих родственников-долгожителей, получено, что доля относительного риска выше, чем у экзогенных, но роль эндогенных факторов нивелируется средовым компонентом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Белолапенко И.А. Особенности цитокинового статуса и процессов апоптоза под влиянием комбинированного действия производственных факторов газодобывающего предприятия // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 1. – С. 147-153.
2. Абдрашитова А.Т., Панова Т.Н., Белолапенко И.А. Изменения темпа старения и основных иммунологических показателей у лиц, подверженных длительному контакту с сероводородом // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – № 7. – С. 10-16.
3. Авалиани С.Л., Ревич Б.А, Захаров В.М. Региональная экологическая политика. Мониторинг здоровья человека и здоровья среды. – М.: ЦПЭР, 2001. – 76 с.
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.
5. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Эпидемиологические исследования в медицине труда // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 8. – С. 1-4.
6. Москалев А.А. Старение и гены – СПб.: Наука, 2008. – 358 с.
7. Горелкин А.Г. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения: пат. 2387374 Рос. Федерации. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.10. – С. 15.
8. Эсаулова Т.А. Особенности формирования экологически обусловленной патологии у работников крупного газоперерабатывающего производства. Профилактика. Реабилитация: автореф. дис. …д-ра мед. наук – Астрахань, 2009. – 40 с.
9. Finch C.E., Ruvkun G. The genetics of aging // Ann. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2001. – Vol. 2. – P. 435-462.
10. Schoenmaker M., de Craen A. J. M., de Meijer P.H.E.M. [et al.]. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden longevity study // Europ. J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 14. – P. 79-84.

Абдрашитова Аделя Тафкильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Панова Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Белолапенко Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, врач УЗИ, НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, г. Астрахань, ул. Кубанская, 5, e-mail: birinaa@list.ru

УДК 617.713-089:591.4
© Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, А.Ф. Самигуллина, Д.Р. Бикчураев, Т.И. Дибаев, 2011

Б.М. Азнабаев[1], Т.Р. Мухамадеев[1], А.Ф. Самигуллина[1], Д.Р. Бикчураев[2], Т.И. Дибаев[3]

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РОГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗ КРОЛИКОВ ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВОЙ ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЙ СХЕМЫ

[1]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа
[2]МУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных», г. Астрахань
[3]Научно-медицинская ассоциация «Оптимедсервис», г. Уфа

Изучены морфологические изменения роговой оболочки глаз кроликов после экспериментального моделирования постокклюзионной волны с использованием разных гидродинамических схем факоэмульсификатора. Наименьшие морфологические изменения наблюдаются при использовании микрокоаксиальной системы с иглой 0,9 мм в сочетании с предложенной авторами гидродинамической схемой.
Ключевые слова: *факоэмульсификация, постокклюзионная волна, гидродинамическая схема, морфология роговицы.*

B.M. Aznabaev, T.R. Muhamadeev, A.F. Samigullina, D.R. Bikchuraev, T.I. Dibaev

THE MORPHOLOGICAL CHANGES OF RABBITS' CORNEAS AFTER PHACOEMULSIFICATION WITH USAGE OF NEW HYDRODYNAMIC SCHEME

Morphological changes of rabbits' corneas after experimental modeling of postocclusive wave were investigated. The least morphological changes were observed in usage of microcoaxial phacosystem (outer diameter of needle 0,9 mm) with hydrodynamical circuit offered by authors.
Key words: *phacoemulsification, postocclusive wave, hydrodynamical scheme, cornea morphology.*

Тенденция развития хирургии катаракты сегодня ориентирована в направлении поиска технологических подходов, обеспечивающих минимизацию операционной травмы с целью достижения полного реабилитационного эффекта в кратчайшие сроки [3].

Гидродинамика факоэмульсификации основывается на равновесии притока в глаз и оттока жидкости из глаза. Абсолютно необходимо, чтобы все манипуляции выполнялись в стабильной среде с постоянным внутриглазным давлением [1, 6].

Конструкция факоэмульсификаторов постоянно совершенствуется, однако, несмотря на технические и программные средства улучшения, существует ряд требующих решения проблем. Одна из них – уменьшение травмирующего гидродинамического воздействия на ткани глаза, которое может вызываться как повышенным давлением жидкости, так и коллапсом передней камеры глаза вследствие резкого снижения внутриглазного давления [4]. Резкие перепады внутриглазного давления («постокклюзионная волна») особенно опасны, поскольку неблагоприятно сказываются на состоянии эндотелия роговицы и капсулы хрусталика, а при наличии сопутствующей глазной патологии (миопия высокой степени, макулодистрофия, далекозашедшая глаукома и др.) могут спровоцировать ее прогрессирование [5]. В конечном итоге, это приводит к различным интра- и послеоперационным осложнениям.

Экспериментально доказано, что перепады внутриглазного давления в ходе операции происходят в результате прорыва окклюзии после прохождения фрагмента хрусталика по аспирационному каналу ультразвуковой или аспирационной рукоятки [7].

Отделом микрохирургического оборудования компании «Оптимедсервис» разработана новая гидродинамическая схема, основанная на изменении режима работы вакуумной автоматики в зависимости от характеристик аспирационного потока. Алгоритм работы данной схемы заключается в том, что, когда уровень вакуума в аспирационной магистрали достигает критических цифр и сохраняется на этом уровне в течение заданного времени, система распознает данное состояние как окклюзию и плавно снижает вакуум до предустановленного значения с сохранением окклюзии. При последующем пропадании окклюзии уменьшается количество избыточно аспирируемой жидкости и, как следствие, снижается амплитуда перепада давления. Эффективность данной гидродинамической схемы доказана в эксперименте по изучению постокклюзионных перепадов внутриглазного давления при факоэмульсификации ex vivo [2]. В этой связи нам представляется актуальной оценка безопасности предложенной схемы на глазах лабораторных животных.

Цель: изучить морфологические изменения роговой оболочки глаз кроликов после экспериментального моделирования постокклюзионной волны с использованием новой гидродинамической схемы факоэмульсификатора.

Материалы и методы. Данное исследование выполнено на 16 глазах 8 кроликов породы Шиншилла. Животные содержались в стандартных, строго идентичных условиях, со стандартным рационом питания. Экс-

перименты проводили с соблюдением общепринятых принципов гуманности и существующих международных нормативных документов и инструкций МЗ РФ и РАМН по работе с лабораторными животными.

Выполнено 4 серии экспериментов. Животные были разделены на 4 группы, соответственно в них изучали степень влияния на роговицу колебаний внутриглазного давления (ВГД) во время прорыва окклюзии. В 1 группе использовали стандартную гидродинамическую схему с иглой 1,1 мм для коаксиальной факоэмульсификации, во 2 группе – новую гидродинамическую схему с аналогичной иглой, в 3 группе – стандартную гидродинамическую схему с иглой 0,9 мм для микрокоаксиальной факоэмульсификации и в 4 группе – новую гидродинамическую схему с иглой 0,9 мм. Экспериментальные операции проводили через разрезы 2,75 мм (1 и 2 группы) и 2,2 мм (3 и 4 группы).

Контролем служили интактные роговицы парных глаз кроликов, образцы которых для микроскопических исследований готовили параллельно в идентичных условиях.

Методика операции на лабораторных животных была стандартной. Кроликов оперировали под наркозом с использованием золетила. Дополнительно проводили анестезию введением 1,5 мл 2% раствора лидокаина в субтеноновое пространство, конъюнктивальную полость орошали 1% раствором дикаина. Стальным калиброванным факоножом шириной 2,75 или 2,2 мм выполняли тоннельный разрез роговицы с височной стороны. Через тоннель в переднюю камеру глаза параллельно радужке вводили ультразвуковой наконечник и устанавливали его по центру зрачка, контролировали положение факоиглы с тем, чтобы она располагалась между роговицей и передней капсулой, непосредственно над последней, не касалась и не травмировала эндотелий и капсульную сумку. Чтобы исключить факт случайных повреждений эндотелия хрусталиковыми массами, мы намеренно отказались от эмульсификации хрусталика.

Параметры операции были следующие: высота емкости с ирригационным раствором над уровнем глаза – 110 см, величина аспирации – 45 мл/мин, предел вакуума – 500 мм рт. ст. Постокклюзионную волну в каждом эксперименте моделировали следующим образом. При работающем аспирационном насосе пережимали аспирационную трубку непосредственно около ультразвуковой рукоятки (окклюзия), по достижении максимального значения предустановленного вакуума (определяемого по показаниям на панели прибора и остановке работы насоса) через 2 секунды трубку разжимали (прорыв окклюзии), производили по 10 повторений в серии. В качестве ирригационной жидкости применяли физиологический раствор. Вышеизложенная схема эксперимента наиболее полно отвечает поставленным задачам исследования и позволяет максимально стандартизировать его условия.

По окончании операции животных выводили из эксперимента посредством воздушной эмболии. Глаза энуклеировали через 20 минут после смерти животного. Затем приступали к приготовлению препарата: проводили выкраивание роговицы с ободком склеры, прилежащими хрусталиком, радужкой и цилиарным телом. Последнее было необходимо, чтобы не повредить роговицу в момент ее отсечения. Выделенную роговицу помещали на предметный столик и осторожно, с помощью пинцета, отделяли от вышеуказанных структур.

Для микроскопического исследования кусочки роговицы фиксировали в парафине. Фиксированную ткань обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, проводя через промежуточный растворитель (ксилол) и пропитывали парафином, получали срезы 5 мкм. Срезы для микроскопического исследования приготавливали с помощью роторного микротома LKB-III (Швеция). Приготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Приготовленный гистологический препарат заключали в канадский бальзам для обеспечения сохранности структур объекта, его окраски и прозрачности. Срезы изучали в световом микроскопе LEICA DM2000 (ФРГ) при увеличении от 100 до 400.

Результаты. *Морфология роговицы кроликов контрольной интактной группы* (норма). На интактных глазах кроликов в центральной части роговицы, структура соединительнотканной стромы и эпителиальных слоев сохранена полностью. Коллагеновые волокна располагаются плотными параллельно расположенными пучками, а между ними хорошо просматриваются веретеновидной формы фибробласты. Клетки заднего эпителия роговицы без каких-либо изменений плотно лежат на задней пограничной десцеметовой мембране (рис. 1).

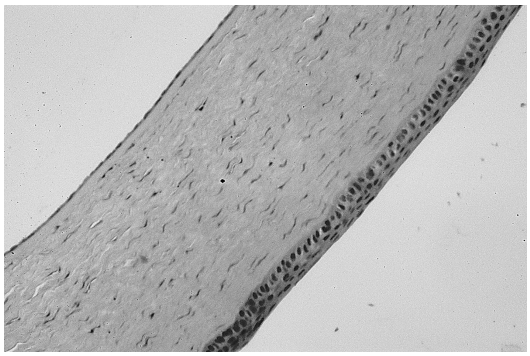


Рис. 1. Структура центральной части роговицы кролика в норме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

Морфология роговицы кроликов 1 группы (стандартная гидродинамическая схема, игла 1,1 мм). При исследовании глаз кроликов 1 группы, выраженные морфологические изменения обнаружены во всех слоях роговицы. В центральной части роговицы, несмотря на целостность переднего многослойного эпителия, выявляются выраженные морфологические изменения. Соединительнотканная строма роговицы во многих участках разволокнена, начиная от передней пограничной мембраны и до задней пограничной мембраны (рис. 2). В отдельных зонах задняя пограничная мембрана роговицы полностью отделяется от соединительнотканной стромы (рис. 3). При этом наблюдается отшелушивание или десквамация многих клеток заднего однослойного эпителия от мембраны.

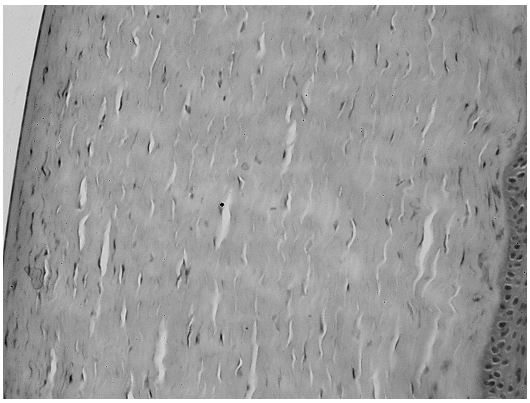


Рис. 2. Морфологические изменения центральной части роговицы кролика 1 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×200

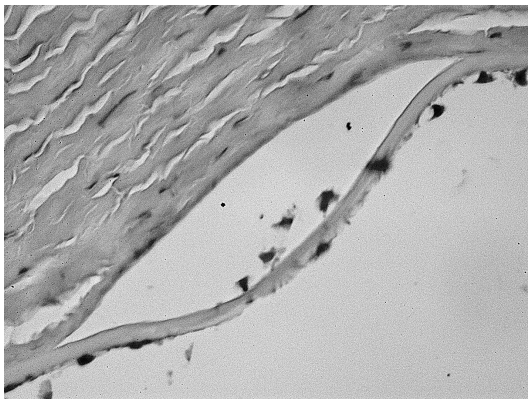


Рис. 3. Отслоение задней пограничной мембраны от соединительнотканной стромы и десквамация клеток заднего эпителия роговицы кролика 1 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

Морфология роговицы кроликов 2 группы (новая гидродинамическая схема, игла 1,1 мм). В центральной части роговицы кролика структура переднего многослойного эпителия без изменений (рис. 4). На этом же рисунке видно, что в соединительнотканной строме, лежащей непосредственно под ней, пучки коллагеновых волокон лежат плотно и без каких-либо морфологических изменений. Со стороны задней пограничной мембраны в отдельных участках выявляется слабое разволокнение отдельных пучков коллагеновых волокон, а также набухание клеток заднего эпителия в этих участках или небольшие разрывы в ней (рис. 5, рис. 6).

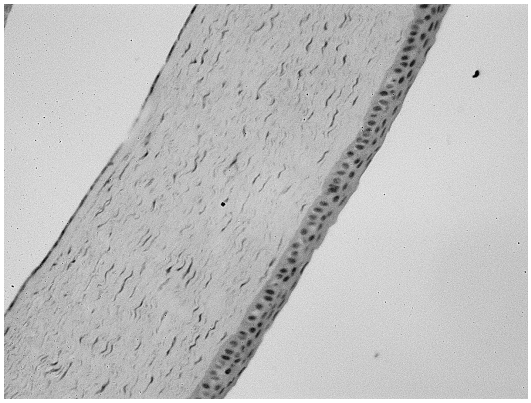


Рис. 4. Структура центральной части роговицы кролика 2 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100

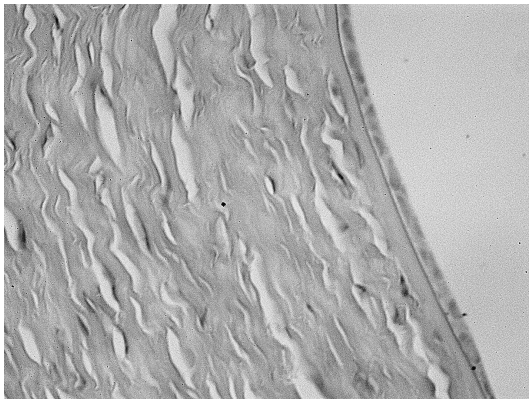


Рис. 5. Разволокнение отдельных пучков коллагеновых волокон и набухание клеток заднего эпителия в центральной части роговицы кролика 2 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

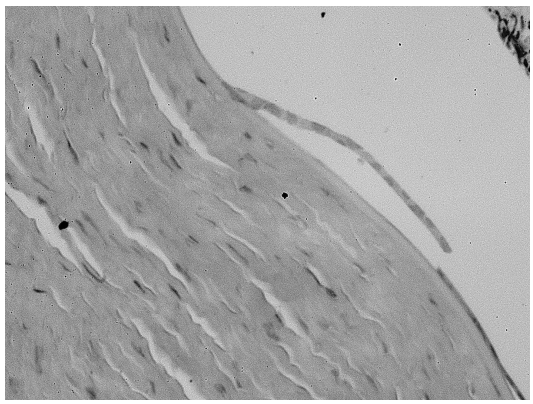


Рис. 6. Разрыв слоя клеток заднего эпителия в центральной части роговицы кролика 2 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

Морфология роговицы кроликов 3 группы (стандартная гидродинамическая схема, игла 0,9 мм). В центральной части роговицы кролика, несмотря на целостность переднего многослойного эпителия, выявляются морфологические изменения. Пучки коллагеновых волокон соединительнотканной пластинки роговицы во многих участках разволокнены (рис. 7).

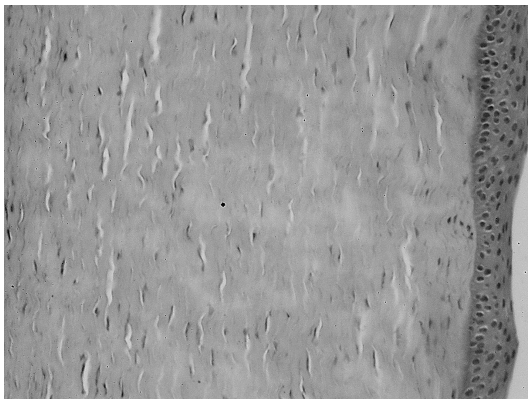


Рис. 7. Морфологические изменения в виде разволокнения стромы в центральной части роговицы кролика 3 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×200

Задняя пограничная мембрана роговицы в отдельных участках отслаивается от соединительнотканной стромы, а клетки заднего эпителия подвергаются набуханию и частичной или полной десквамации (рис. 8, рис. 9).

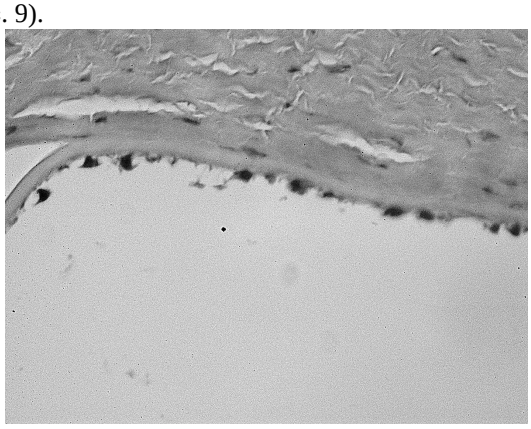


Рис. 8. Отслаивание задней пограничной мембраны от соединительнотканной стромы в центральной части роговицы кролика 3 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

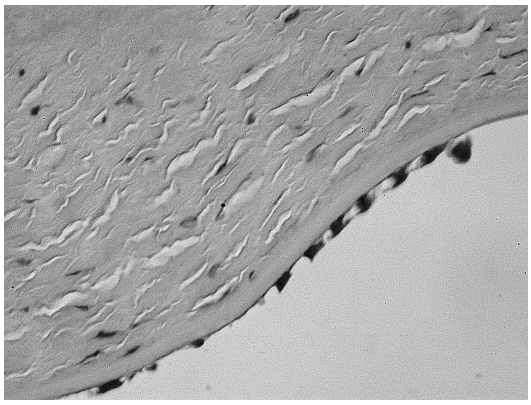


Рис. 9. Десквамация клеток заднего эпителия в центральной части роговицы кролика 3 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

Морфология роговицы кроликов 4 группы (новая гидродинамическая схема, игла 0,9 мм). В центральной части роговицы кролика структура переднего многослойного эпителия без особых изменений (рис. 10). В соединительнотканной строме роговицы коллагеновые волокна лежат плотными параллельными пучками. Со стороны задней пограничной мембраны лишь в отдельных участках выявляется слабое разволокнение отдельных пучков коллагеновых волокон, а также напротив этих участков – набухание клеток слоя заднего эпителия или единичные небольшие разрывы в нем (рис. 11).

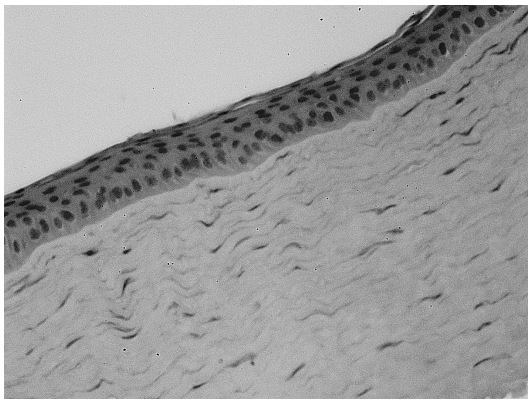


Рис. 10. Структура переднего многослойного эпителия и стромы в центральной части роговицы кролика 4 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

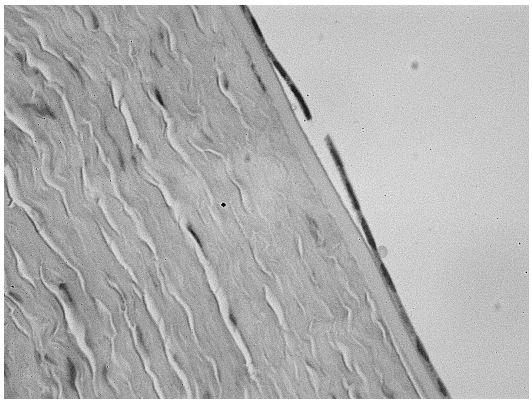


Рис. 11. Разрыв слоя клеток заднего эпителия в центральной части роговицы кролика 4 группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×400

Заключение. Критерием оценки результатов служили изменения со стороны переднего и заднего эпителия роговой оболочки, коллагеновых волокон стромы, а также повреждения задней пограничной (десцеметовой) мембраны, как одной из наиболее реактивных структур роговицы.

Проведенные экспериментальные исследования роговой оболочки глаз кроликов после моделирования постокклюзионной волны показали, что наименьшие морфологические изменения наблюдаются при использовании микрокоаксиальной системы с иглой 0,9 мм в сочетании с новой гидродинамической схемой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азнабаев Б.М. Ультразвуковая хирургия катаракты – факоэмульсификация. – М.: Август Борг. – 2005. – 136 с.
2. Азнабаев Б.М., Рамазанов В.Н., Мухамадеев Т.Р. [и др.]. Снижение постокклюзионной волны – эффективность новой гидродинамической схемы // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2010. Сборник научных статей. – М., 2010. – С. 19-24.
3. Бессонов И.Л. Микрокоаксиальная факоэмульсификация с использованием технологии OZIL в хирургии пациентов с увеальной катарактой. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2009. Сборник научных статей / под ред. Х.П. Тахчиди. – М., 2009. – С. 43-48.
4. Зимина Т.Ю. О решении гидродинамических проблем в хирургии катаракты // Актуальные проблемы офтальмологии: Всерос. науч. конф. молодых ученых. Сб. науч. работ / под ред. Х.П. Тахчиди. – М., 2006. – С. 103-104.
5. Малюгин Б.Э. Медико-технологическая система хирургической реабилитации пациентов с катарактой на основе ультразвуковой факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 298 с.
6. Buratto L. Хирургия катаракты: переход от экстракапсулярной экстракции к факоэмульсификации: пер. с англ. – Milano: Fabiano Editore – 1999. – 472 с.
7. Seibel B. Phacodynamics: mastering the tools and techniques of phacoemulsification surgery. 4th ed. Thorofare, – New Jersey: SLACK Incorporated, 2005. – 377 p.

Азнабаев Булат Маратович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом оториноларингологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, Ул. Ленина, 3, тел. (347) 223-24-21, e-mail: office@optimed-ufa.ru

Мухамадеев Тимур Рафаэльевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии с курсом оториноларингологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский уни-

верситет» Минздравсоцразвития России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, Ул. Ленина, 3, тел. (347) 277-62-62, e-mail: wetlab@mail.ru

Самигуллина Айгуль Фидратовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии с курсом оториноларингологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, Республика Башкортостан, 450000, г. Уфа, Ул. Ленина, 3, тел. (347) 277-62-62, e-mail: office@optimed-ufa.ru

Бикчураев Дамир Ринатович, врач-офтальмолог офтальмологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 1, тел. (8512) 65-61-87, e-mail: damirio@bk.ru

Дибаев Тагир Ильдарович, младший научный сотрудник Научно-медицинская ассоциация «Оптимедсервис», Россия, 450000, г. Уфа, ул. 50 лет СССР, 8, тел. (347) 277-60-60, e-mail: dibaev@yandex.ru

УДК 616.136.7-002.4:577.213/217: 616.136.7-61-002.4:577.213/.217
© Ю.А. Белоус, И.А. Комаревцева, Е.А. Орлова, Е.В. Комаревцева,
А.В. Заика, О.И. Филиппова, А.В. Тачко, А.Е. Мажник, 2011

Ю.А. Белоус[1], И.А. Комаревцева[2], Е.А. Орлова[2], Е.В. Комаревцева[2], А.В. Заика[2], О.И. Филиппова[2], А.В. Тачко[2], А.Е. Мажник[2]

СФИНГОМИЕЛИНОВЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ АПОПТОЗА

[1]ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва
[2]«Луганский государственный медицинский университет», Украина, г. Луганск

Цель исследования – изучить динамику изменения концентрации сфингомиелина и деградацию ДНК в клетках почечной ткани. Выделение липидов проводилось по Фолчу, измерение сфингомиелина – спектрофотометрическим методом. Ядерная ДНК выделялась по модифицированному методу Бартона, содержимое фрагментированной ДНК рассчитывалось по оптической плотности. В эксперименте наблюдалось снижение количества сфингомиелина при противоположной динамике деградации ядерной ДНК. Таким образом, одновременное понижение содержания сфингомиелина и повышения деградации ДНК в клетках почек связано с включением программы клеточной гибели.
Ключевые слова: *сфингомиелин, фрагментированная ДНК, почки, апоптоз.*

Yu.A. Belous, I.A. Komarevtseva, E.A. Orlova, E.V. Komarevtseva,
A.V. Zaika, O.I. Philippova, A.V. Tachko, A.E. Majnik

SPHINGOMYELIN SIGNALING WAY OF APOPTOSIS

The purpose of the work was to study the dynamics of sphingomyelin and degradation of DNA in cells of the kidney tissue. The extraction of lipids was done by Folch, the sphingomyelin was measured spectrophotometrically. The nuclear DNA was extracted by modified Barton's method, content of fragmentated DNA was settled on the optical density. It was explored in the experiment the decreasing of amount sphingomyelin and contrary dynamics of the nuclear DNA was observed. A simultaneous decreasing of the sphingomyelin and increasing of degradation DNA in cells of kidney was connected with inclusion of the programmed cell death.
Key words: *sphingomyelin, DNA, apoptosis, kidney.*

Программируемая клеточная смерть развивается по специфической программе, в которой генератор вторичных посредников – сфингомиелиновый цикл – играет важную роль. Вторичными посредниками сфингомиелинового цикла являются сфингомиелин, церамид, сфингозин и ферменты сфингомиелиназа и церамидаза, они обеспечивают трансдукцию различных внешних сигналов в клетку, и, одновременно, действуют как межклеточные медиаторы. Ряд исследователей подтвердили существование специфического метаболического пути от сфингомиелина, необходимого для активации апоптоза при действии облучения [8].

Окислительный стресс, вызванный как непосредственно прооксидантными агентами (УФ-облучение, перекисью водорода), так и опосредованными воздействиями (цитокинами, ишемией – реперфузией) [6], вызывают активацию сфингомиелинового цикла. Механизм этой активации до сих пор не изучен полностью, однако, в настоящее время в литературе появились сведения о зависимости активности основного фермента сфингомиелинового цикла – сфингомиелиназы от уровня окислительных процессов в клетке [9]. И, хотя о функциональных свойствах продуктов сфингомиелинового цикла в литературе накопилось достаточно сведений, механизм действия сфингозина до сих пор полностью не изучен. В частности, несмотря на несомненную связь апоптоза с окислительными реакциями, сведений о влиянии сфингозина на свободнорадикальные процессы при введении его животным в литературе мы не обнаружили.

Имеются единичные литературные данные [11], демонстрирующие изменение содержания сфингомиелина, церамида и сфингозина в индукционной фазе острой почечной недостаточности (ОПН). При этом показано, что ишемия вызывает повышение уровня сфингозина и церамида приблизительно на 50% и предполагается важное значение их уровня в индукционной фазе и развитии постишемической ОПН.

Достаточно мало изучены механизмы передачи апоптозиндуцируемого сигнала по сфингомиелиновому пути при ишемических повреждениях разных органов, в т.ч. почек. Связь активности сфингомиелиназы с уровнем протеолитической активности, с уровнем оксида азота и активностью супероксиддисмутазы (СОД) в почках in vivo в литературе нами также не обнаружено.

Установлено, что при острой и хронической почечной недостаточности одним из значимых ферментов, регулирующих апоптоз, является интерлейкин-бета-конвертирующий энзим [6]. Показано, что при взаимодействии сигнальных молекул (фактора некроза опухоли (ФНО), гамма-интерферонов или инерлейкина-1β) с рецепторами плазматической мембраны индуцируется резкая активация липолитических ферментов – фосфолипазы A_2, C и D [14] и сфингомиелиназы [10], что приводит к накоплению продуктов гидролиза фосфолипидов (арахидоновой кислоты, диацилглицерина, церамида и др.). Однако только продукты сфингомиелинового цикла (церамид и сфингозин) обладают ярко выраженным проапоптотическим действием при непосредственном контакте с клеткой. Анализ литературных данных показывает, что арахидоновая кислота активирует ключевой фермент сфингомиелинового цикла, продукты которого служат токсическим звеном в проведении сигнала апоптоза [1, 15, 18].

Для определения наличия или отсутствия взаимосвязи сфингомиелиназной активности с апоптотическими процессами проводили исследования изменения содержания сфингомиелина и сфингозина в почках при экспериментальных моделях ОПН.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 300 половозрелых белых крысах 16-18-ти недельного возраста. Животные содержались в условиях, соответствующих международному этическому кодексу работы с экспериментальными животными.

У контрольных животных (контроль-1) проводили двухсторонние надрезы кожи и мышц в области спины (ложнооперированные).

Ишемия/реперфузия в почках вызывалась пережатием сосудистой ножки обеих почек в течение 30-минут у анестезированных крыс. Через 1 час после ишемии (контроль-2) и в течение 1, 2, 3-х суток (ОПН-1,ОПН-2,ОПН-3) изучали уровень апоптоза, содержание сфингомиелина и сфингозина в клетках почек.

Для определения фрагментированной ДНК нами был использован удобный, достаточно чувствительный и дешевый метод спектрофотометрического определения фрагментированной ДНК в нашей модификации [4, 16]. Метод основан на цветной реакции накопленных в клетках почек низкомолекулярных фрагментов ДНК, экстрагированных в раствор с низкой ионной силой, с дифениламиновым реагентом. Суть модификации заключалась в том, что из пробы предварительно удалялись некротические обломки ДНК. После проведения цветной реакции ДНК с дифениламином измеряли оптическую плотность проб при λ=570 нм. Количество фрагментированной ДНК (ф-ДНК) рассчитывали в процентах как отношение количества экстрагированной ДНК к общему количеству ДНК в пробе.

Выделение сфингомиелина из ткани проводилось нами поэтапно. На первом этапе извлекали общую липидную фракцию из почечной ткани по методу Фолча [3]. На втором этапе выделяли фракцию фосфолипидов из общей липидной фракции по методу Васьковского [17]. Содержание сфингомиелина определяли в элюатах проб после разделения фракции общих фосфолипидов методом тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках «Silufol» в системе растворителей хлороформ : метанол : вода (65:30:5). Фракцию сфингомиелина с пластинок элюировали смесью растворителей хлороформ : метанол (2:1). Количество сфингомиелина определяли по методу Чена [7]. Пробу сфингомиелина сжигали до неорганического фосфата, затем проводили цветную реакцию с хромогенным реагентом. Оптическую плотность окрашенных проб измеряли при λ=700 нм. Содержание неорганического фосфата определяли по калибровочной кривой стандартного раствора KH_2PO_4.

Для выделения свободного сфингозина нами был использован метод, основанный на экстракции сфингоидных оснований диэтиловым эфиром, в нашей модификации. Модификация заключалась в отсутствии этапа гидролиза сфингомиелинов. Количественно пул свободного сфингозина определяли по методу Lauter-Trams [1], основанного на образовании окрашенного комплекса сфингозина и метилоранжа. Пробы спектрофотометрировали при λ=415 нм. Количество свободного сфингозина определяли по калибровочной кривой стандартного раствора сфингозина (Amersham).

Достоверность полученных данных определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлено изменение содержания сфингомиелина (СМ) в почках при ишемической модели ОПН. Установлено, что в почках уже через 30 минут наблюдалось снижение уровня сфингомиелина в 1,4 раза по сравнению с контролем-1. На 1-е сутки реперфузии содержание сфингозина уменьшилось еще больше – в 1,7 раза, на 2-е сутки – в 2,8 раза, на 3-и сутки – в 2,7 раза. Динамика изменения данного параметра указывает на максимальный гидролиз СМ на 2-3 сутки развития ОПН.

Следовательно, экспериментальная ОПН сопровождается деградацией сфингомиелина в почках, вследствие активации сфингомиелиназы.

Таблица 1

Содержание сфингомиелина (мкг/мг белка) и сфингозина (нг/мг белка) в клетках почек при экспериментальной ОПН

	Контроль-1	Контроль-2	ОПН - 1 сутки	ОПН - 2 сутки	ОПН - 3 сутки
СМ, мкг/мг белка	7,78±0,65	5,44±0,50*	4,58±0,67*	3,61±0,28*	3,75±0,55*
СФЗ, нг/мг белка	20,41±1,23	36,33±2,65*	34,28±2,77*	42,2±2,53*	40,62±2,58*

Примечание: * - различия достоверны относительно контроля-1, p<0,05

Однако известно, что продукты метаболического цикла сфингомиелина могут выступать в качестве вторичных посредников пролиферативных сигналов [13]. Но в исследованиях на моделях, аналогичных нашим, установлено [12], что пролиферативные и апоптотические процессы протекают с четко обозначенными временными периодами: пик пролиферативных процессов приходится на 4-е сутки развития ишемии, а апоптоза – на 2-е сутки.

Последнее было подтверждено собственными исследованиями [2], а установленная отрицательная корреляционная зависимость между гидролизом сфингомиелина и деградацией ДНК указывает на взаимосвязь этих процессов при данных моделях ОПН (табл. 2).

Продукт сфингомиелинового цикла – сфингозин, как оказалось, может имитировать клеточные эффекты цитокинов, липополисахаридов и других биологически активных соединений в процессах клеточной пролиферации и апоптозе [1]. В таблице 1 представлены данные об изменении количества сфингозина при ишемии / гипоксии в клетках почек крыс.

Так, прослеживалось повышение концентрации сфингозина в почках контрольной группы-2 в 1,8 раза, в группах односуточных животных – в 1,7 раза, в группах двухсуточных животных – в 2,1 раза, в группах трехсуточных животных – в 2,0 раза по сравнению с контролем. Из полученных результатов следует, что наблюдаемая динамика повышения содержания сфингозина и распада сфингомиелина является противонаправленной и совпадает во времени, т.е. максимум показателя по сфингозину соответствует минимуму показателя по сфингомиелину, что достоверно коррелирует с высоким коэффициентом r_{xy} (табл. 2). Поэтому вполне вероятно, что источником накапливаемого сфингозина в клетках почек может быть сфингомиелин. Также была отмечена позитивная корреляционная зависимость между деградацией ДНК и накоплением сфингозина в клетках почек при ОПН. Полученные результаты дают основание предположить, что сфингозин может выполнять функции информационной молекулы в почках на ранней стадии развития ОПН, которая способна проводить внеклеточные сигналы гибели клеток.

Таблица 2

Корреляционные связи между содержанием сфингомиелина (СМ), сфингозина (СФЗ) и фрагментацией ДНК (ф-ДНК) в почках при экспериментальной ОПН

Пары корреляционных связей	Коэффициент корреляции ,r_{xy}	Достоверность корреляционных связей
СМ – ф-ДНК	-0,75	<0,05
СМ – СФЗ	-0,98	<0,001
СФЗ – ф-ДНК	0,99	<0,001

Итак, на основании полученных данных, мы можем сделать вывод, что при экспериментальной ОПН распад сфингомиелина сопряжен с увеличением количества сфингоидных оснований в почках. Противоположная динамика содержания сфингомиелина и сфингозина в клетках почек косвенно свидетельствует об активации сфингомиелиназы и непосредственно о накоплении продуктов сфингомиелинового цикла.

Так как наблюдаемое увеличение содержания сфингозина в клетках в ответ на ишемию / реперфузию и гипоксию происходит в результате ферментативного расщепления церамида, а не за счет синтеза de novo [5], поэтому источником активного церамида является только сфингомиелин, что и показало наше исследование.

Выявленная отрицательная корреляционная зависимость между распадом СМ, накоплением СФЗ и деградацией ДНК, указывает на вовлечение сфингомиелинового цикла в активацию апоптотических процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алесенко А.В. Функциональная роль сфингозина в индукции пролиферации и гибели клеток // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 1. – С. 75-78.
2. Комаревцева И.А., Орлова О.А., Благодаренко Е.А. Содержание оксида азота в тканях почек при активации апоптоза // Укр. биохим. журнал. – 2002. – Т. 74, № 4. – С. 116-119.
3. Лемешко В.В, Бровкович В.М., Листопад А.П. Простой метод определения фосфолипидов в биологических объектах // Укр. биохим. журн. – 1991. – Т. 63, № 1. – С. 60-66.
4. Орлова Е.А., Комаревцев В.Н. Определение фрагментации ДНК в клетках почечной ткани // Акт. проблемы акушерства и гинекологии, клинической иммунологии и мед. генетики. – 2001. – Вып. 6. – С. 206-209.
5. Цаликова Ф.Д. Апоптоз в патогенезе нефропатий // Нефрология и диализ. – 1999. – № 2-3. – С. 24-28.
6. Barinaga M. Cell suicide: but ICE, not fire. // Science. – 1994. – Vol. 263, № 5148. – P. 754-756.
7. Bissonnette R.P., Echeverri F., Mahoubi A. [et al.]. Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2 // Nature. – 1992. – Vol. 359. – P. 552-554.
8. Bonnaud S., Niaudet C., Legoux F. Sphingosine-1-phosphate activates the AKT pathway to protect small intestines from radiation-induced endothelial apoptosis // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70, № 23. – P. 9905-9915.
9. Dinesh, Goswami A. [et al.]. Molecular modeling of human neutral sphingomyelinase provides insight into its molecular interactions // Bioinformation. – 2011. – № 7. – P. 21-28.
10. Dyatavitskaya E.V., Beznglov V.V. Lipids as bioeffectors. Introduction // J. Biochem. – 1998. – № 63. – P. 57-63.
11. Iwata M., Prington I.H., Zager R.A. Sphingosine: A mediator of acute renal tubular injury and subsequent cytoresistance // Proc. Natl. Acad. Set. USA. – 1995. – Vol. 92, № 4. – P. 8970-8974.
12. Gobe G. Zhang X-J., Desley A. [et al.]. Relation ship between expression of bcl-2 genes and growth factors in ichemic acute renal failure in the rat // J.Am.Soc.Nefrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 454-467.
13. Huang Y.L., Huang W.P., Lee H. Roles of sphingosine 1-phosphate on tumorigenesis // World J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 25-34.
14. Linardic C.M., Hannum Y.A. Identification of a distinct pool of sphingomyelin involved in the sphingomyelin cycle// J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 23530-23537.
15. Liu G., Kleine L., Hebert L.R. Advances in the signal transduction of ceramide and related sphingolipids // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 1999. – Vol. 36. – P. 511-573.
16. Messmer U.K., Verena A.B. Basic fibroblast growth factor selectively enhances TNF – induced apoptotic cell death in glomerular endotelial cells // Biochem. I. – 1996. – Vol. 319. – P. 299-305.
17. Rouser G., Fliescher S., Yamamoto A. Two dimentional thin layer chromatographic separation of polar lipids and determination by phosphorus analysis of spots // Lipids. – 1970. – Vol. 5, № 5. – P. 494-496.
18. Zhang P., Liu B.Jenkins G.M. Expression of neutral sphingomyelinase identifies a distinct pool of sphingomyelin involved in apoptosis // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 9609-9612.

Белоус Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психотерапии и наркологии факультета повышения квалификации медицинских работников ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3, тел./факс: (499) 476-25-02.

Комаревцева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской химии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.

Орлова Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармацевтической химии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.

Комаревцева Екатерина Витальевна, кандидат медицинских наук, кафедра хирургии и урологии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.

Заика Александр Викторович, ассистент, кафедра хирургии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.

Филиппова Ольга Ивановна, младший научный сотрудник Научно-исследовательского центра «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.

Тачко Александр Викторович, ассистент, кафедра медицинской химии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.

Мажник Александр Евгеньевич, ассистент, кафедра медицинской химии «Луганский государственный медицинский университет», Украина, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1Г.

УДК 612.017.1: 615.37
© Н.Н. Гражданцева, М.А. Самотруева, И.Н. Тюренков,
Е.Б. Хлебцова, Э.Т. Оганесян, И.П. Кодониди, Д.С. Золотых, 2011

Н.Н. Гражданцева[1], М.А. Самотруева[1], И.Н. Тюренков[2]
Е.Б. Хлебцова[1], Э.Т. Оганесян [3], И.П. Кодониди[3], Д.С. Золотых[3]

ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО ХИНОЗОЛИНОНА-4 И ЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА С ОСТАТКОМ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России
[3]ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России

В экспериментальной работе на мышах линии СВА мы проводили изучение иммунотропных свойств нового производного хинозолинона-4 (QPh-GABA) и его предшественника (N cycl QPh-GABA), созданных на основе γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). В ходе исследования установлено, что новые фармакологические вещества при внутрибрюшинном (аналог внутривенному введению в эксперименте) введении в дозе 40 мг/кг в течение 3-х дней проявляют стимулирующие свойства в отношении клеточной и гуморальной иммунореактивности, что определяет актуальность проведения дальнейших углубленных исследований химических соединений под лабораторными шифрами N cycl. QPh-GABA и QPh-GABA на моделях иммунопатологии.
Ключевые слова: *γ-аминомасляная кислота, иммунотропные свойства, реакция гиперчувствительности замедленного типа, реакция пассивной гемагглютинации.*

N.N. Grajdansceva, M.A. Samotrueva, I.N. Turenkov, E.B. Hlebscova, A.T. Oganesyan, I.P. Kodonidy, D.S. Zolotyh

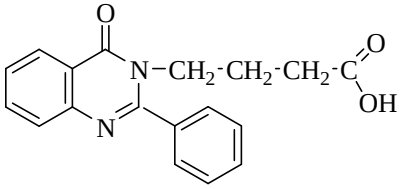
IMMUNOTROPIC PROPERTIES OF HINOZOLIN-4 DERIVATIVE AND ITS PREDECESSOR WITH REMAINS OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID

The experimental work was done on mice SVA studying immunotropic properties of hinozolin-4 derivative and its predecessor created on the base of gamma-aminobutyric acid. During investigation it was stated out that new pharmacological substances in case of intra-abdominal introduction (analogue of intravenous introduction in experiment) in dose of 40 mg/kg during 3 days showed stimulated properties in accordance to cellular and humoral immunoreactivity, it may define the actuality of making further deep investigations of chemical combinations under laboratory signs N cycle QPh-GABA and QPh-GABA on the models of immunopathology.
Key words: *gamma-aminobutyric acid, immunotropic properties, hypersensitivity reaction of slower type, reaction of passive hemaglutination.*

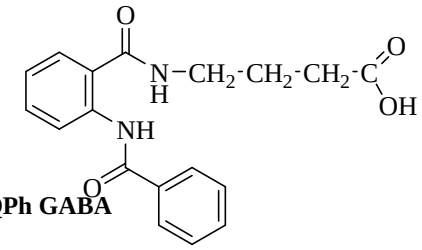
Нейроиммунная патология является одной из ведущих патологий в медицинской практике, интерес химиков и фармакологов направлен на синтез и активное изучение свойств новых химических соединений, созданных на основе нейроактивных аминокислот [1, 6, 7]. Одним из перспективных путей создания новых лекарственных препаратов остается принцип модификации структуры эндогенных физиологически активных соединений [2, 3, 4], в том числе и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

На базе кафедры фармакогнозии с курсом фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханской государственной медицинской академии совместно с фармакологами Волгоградского Государственного медицинского университета и химиками Пятигорской государственной фармацевтической академии ведется активный поиск среди новых производных хиназолинона с фрагментами нейроактивных аминокислот с иммунотропной активностью и способных оказать иммуномодулирующее действие – с целью подавления либо с целью активизации в зависимости от исходного состояния иммунитета.

Целью настоящей работы явилось изучение иммунотропных свойств нового производного хинозолинона-4 (QPh-GABA) и его предшественника (N cycl QPh-GABA), созданных на основе γ-аминомасляной кислоты (ГАМК).



N cycl GABA (N cycl QPh GABA)



QPh GABA

Материалы и методы. Исследование выполнено на 72 мышах-самцах линии CBA 3-4-месячного возраста. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Экспериментальные животные были разделены на группы (n=8): контроль (физиологический раствор), опыт
№ 1 (QPh-GABA в дозе 40 мг/кг, внутрибрюшинно, 3 дня) и опыт № 2 (N cycl QPh-GABA в дозе 40 мг/кг, внутрибрюшинно, 3 дня). Исследование проведено в три серии: в 1-ой – мы изучали влияние веществ на фагоцитарную активность нейтрофилов, во 2-ой и 3-ей – на клеточное и гуморальное звенья антиэритроцитарного иммунного ответа.

Для определения изменений массы и клеточности иммунокомпетентных органов под влиянием веществ, после выведения животных из эксперимента извлекали тимус и селезенку. Лимфоидные органы взвешивали, готовили клеточные суспензии в среде 199 из расчета для селезенки 50 мг/мл, для тимуса – 10 мг/мл. Суспензии фильтровали, отмывали двукратно средой 199 от частиц жировой ткани (по 10 мин при 1500 об/мин), после чего ресуспендировали в среде 199 до исходной концентрации. Суспензии лимфоидных органов для подсчета предварительно 1:1 смешивали с 3% уксусной кислотой, подкрашенной метиленовой синью, и подсчитывали количество ядросодержащих клеток (ЯСК) в камере Горяева. Количество ЯСК выражали в относительных (по отношению к массе лимфоидного органа) значениях [5].

Изучение влияния веществ на клеточное звено иммунного ответа проводили на основе реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ). Иммунизацию проводили однократно подкожно в подлопаточную область эритроцитами барана (ЭБ) в дозе 1×10^7 клеток в объеме 100 мкл. Для выявления сенсибилизации на 5 сутки вводили разрешающую дозу антигена 1×10^8 ЭБ в объеме 20 мкл под апоневротическую пластинку правой задней конечности («опытная» лапа), в контрлатеральную лапу вводили соответственно 20 мкл физиологического раствора («контрольная» лапа). Учет интенсивности местной реакции проводили через 24 ч после введения разрешающей дозы антигена. Индекс реакции ГЗТ (ИР) подсчитывали по формуле:

$$ИР=(М_о–М_к) : М_к\times100\%,$$

где $М_о$ − масса «опытной» лапы, $М_к$ − масса «контрольной» лапы [5].

Изучение влияния новых веществ на гуморальное звено иммунного ответа осуществляли на основе реакции пассивной гемагглютинации (РПГА). Иммунизацию проводили однократно внутрибрюшинно 5×10^8 ЭБ в объеме 100 мкл. Через 7 дней после иммунизации животных выводили из эксперимента путем быстрой декапитации с использованием хлороформа, получали сыворотку. Для инактивации комплемента сыворотку прогревали при температуре 56ºС в течение 30 мин. Реакцию гемагглютинации проводили в 96-луночных планшетах в объеме 50 мкл разводящей жидкости (0,5% раствора бычьего сывороточного альбумина (БСА), приготовленного на физиологическом растворе), в которой последовательно двукратно разводили исследуемые сыворотки. После разведения сывороток в лунки вносили по 25 мкл 1% взвеси ЭБ. Предварительный учет результатов РПГА производили через 1 час инкубации при температуре 37ºС; через 18 часов (4ºС) реакцию учитывали окончательно. Титр антител (наибольше разведение сыворотки, при котором наблюдается агглютинация ЭБ) выражали в среднегеометрических показателях (lg) [5]. Также оценивали влияние веществ на показатели лейкоцитарной формулы.

Исследование проводилось в соответствии с существующими международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных [6]. Экспериментальные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Для определения вероятных изменений между показателями опытных и контрольных животных использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе эксперимента установлено, что изучаемое вещество под лабораторным шифром N cycl QPh-GABA проявляет иммуностимулирующие свойства в отношении гуморальной реакции: титр гемагглютининов в РПГА превышает показатели в контрольной группе более чем на 20% ($p<0,05$) (рис. 1Б), тогда как индекс местной клеточной реактивности сохраняется на уровне фоновых значений ($p>0,05$) (рис. 1А). Кроме того, под влиянием N cycl QPh-GABA количество спленоцитов увеличивается практически в 3 раза ($p<0,05$) (рис. 1В и 1Д). Показатели массы тимуса и количества тимоцитов практически не превышают уровень контрольных значений ($p>0,05$) (рис. 1Г и 1Е).

Химическое соединение под шифром QPh-GABA оказывает стимулирующее действие лишь в отношении клеточного состава тимуса и селезенки: количество спленоцитов превышает контрольные показатели практически в 2 раза ($p<0,05$), уровень тимоцитов достоверно превышает показатели животных, получавших «плацебо», более чем на 15% ($p<0,05$) (рис. 1В-1Е). Индекс местноклеточной реакции ГЗТ (рис. 1А) и титр гемагглютининов в РПГА (рис. 1Б) превышают параметры иммунитета животных контрольной группы не более чем на 10% ($p>0,05$).

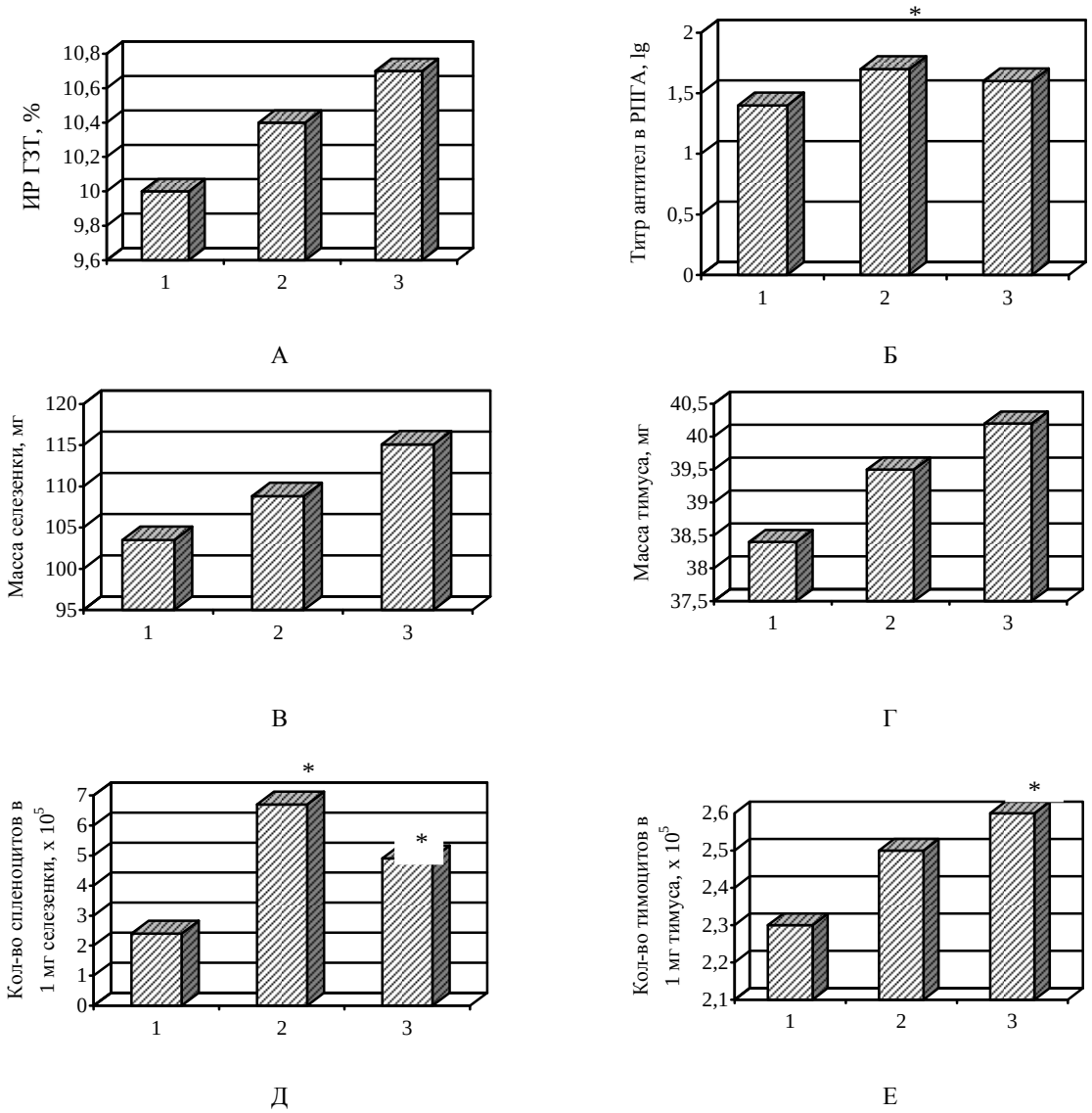


Рис. 1. Влияние соединений N cycl QPh-GABA и QPh-GABA на формирование РГЗТ, РПГА, на массу и клеточность иммунокомпетентных органов

1 – контроль 2 – N cycl QPh-GABA *(40 мг/кг) 3 – QPh-GABA (40 мг/кг)*

ИР ГЗТ – индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа;

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации; * - p<0,05 по сравнению с контролем

В качестве одного из показателей иммунного ответа при введении антигена (эритроцитов барана), мы использовали состав лейкоцитов периферической крови животных. Во всех опытных группах отмечается увеличение общего количества лейкоцитов, под влиянием N cycl QPh-GABA изменения носят статистически достоверный характер (рис. 2).

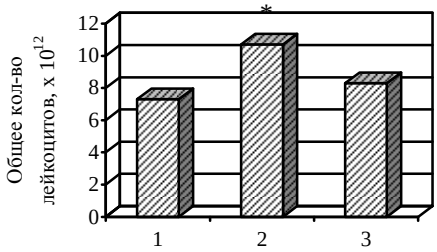


Рис. 2. Влияние соединений N cycl QPh-GABA и QPh-GABA на общее количество лейкоцитов

1 – контроль 2 – N cycl QPh-GABA *(40 мг/кг) 3 – QPh-GABA (40 мг/кг)*

* - p<0,05 по сравнению с контролем

Обращает на себя внимание тот факт, что количество лейкоцитов под влиянием химических веществ N cycl QPh-GABA и QPh-GABA увеличивается за счет лимфоидного ростка, что также указывает на наличие иммунотропных свойств у изучаемых веществ (рис. 3).

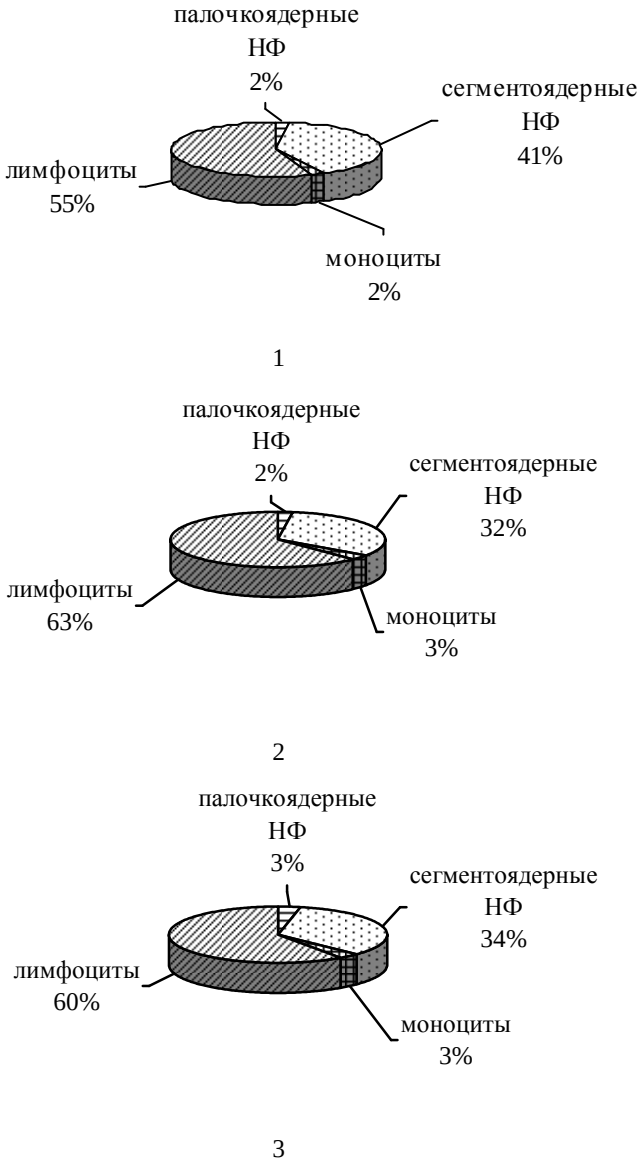


Рис. 3. Влияние соединений N cycl QPh-GABA и QPh-GABA на популяции лейкоцитов периферической крови
1 – контроль 2 – N cycl QPh-GABA (40мг/кг) 3 – QPh-GABA (40 мг/кг)
НФ – нейтрофилы

Таким образом, новое производное хинозолинона-4 и его предшественник, созданные на основе гамма-аминомасляной кислоты, под лабораторными шифрами N cycl QPh-GABA и QPh-GABA проявляют иммуностимулирующие свойства, что отражено в способности веществ активировать определенные звенья иммуногенеза. Следует признать актуальным дальнейшее изучение иммунокорригирующей активности веществ на различных моделях иммунопатологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 4-15.
2. Девойно Л.В., Ильюченок Р.Ю. Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды. – Новосибирск: ЦЭ РИС, 1993. – 237 с.
3. Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию. – СПб.: ЭЛБИ, 2003. – 48 с.

4. Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммунофизиология. – М.: Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 2005. – 160 с.
5. Хаитов Р.М., Гущин И.С., Пинегин Б.В., Зебров А.И. Методические указания по изучению иммунотропной активности фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – Москва, 2005. – 830 с.
6. Fleshner M., Laudenslager M.L. Psychoneuroimmunology: then and now // Behav. Cogn. Neurosci Rev. – 2004. – 3(2). – P. 114-30.
7. Irwin M.R. Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery // Brain Behav. Immun. – 2008. – Vol. 22(2). – P. 129-139.

Гражданцева Наталья Николаевна, ассистент кафедры фармакогнозии с курсом фармацевтической технологии и биотехнологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, (8512) 76-14-08, e-mail: nng1972@mail.ru

Самотруева Марина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом фармацевтической технологии и биотехнологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, (8512) 52-41-43, e-mail: ms1506@mail.ru

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1, (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru

Хлебцова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии с курсом фармацевтической технологии и биотехнологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, (8512) 70-80-35; e-mail: khlebtsova@rambler.ru

Оганесян Эдуард Тоникович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 357524, г. Пятигорск, пр. Калинина 11; e-mail: edwardov@mail.ru

Кодониди Иван Панайотович, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России

Золотых Денис Сергеевич, аспирант кафедры органической химии ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России

УДК 618.36-008.64-084:615.035
© Е.Н. Гужвина, Л.И. Ильенко, Е.Л. Туманова, Н.Н. Тризно, Л.А. Бахмутова, 2011

Е.Н. Гужвина[1], Л.И. Ильенко[2], Е.Л. Туманова[2], Н.Н. Тризно[1], Л.А. Бахмутова[1]

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНОГО ПРЕПАРАТА «ТРАУМЕЛЬ С» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В статье представлены данные о влиянии антигомотоксического препарата «Траумель С» на строение и функцию плаценты в физиологических условиях и при хронической гипоксии, полученные в ходе эксперимента на белых беспородных крысах.
Ключевые слова: *плацента, хроническая гипоксия, эксперимент, крысы.*

E.N. Guzvina, L.I. Ilenko, E.L. Tumanova, N.N. Trizno, L.A. Bahmutova

THE USAGE OF NATURAL PREPARATION «TRAUMEL C» FOR THE CORRECTION OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN EXPERIMENT

The article deals with the data about the influence of antigomotoxic preparation «Traumel C» on the structure and function of placenta in the physiological conditions and in case of chronic hypoxia received in the experiment of the white unbreeding rats.
Key words: *placenta, chronic hypoxia, experiment, rats.*

Неблагоприятное течение беременности независимо от этиологических факторов, чаще всего приводит к развитию хронической гипоксии плода и хронической плацентарной недостаточности (ПН) [10]. Учитывая частоту перинатальных осложнений, среди которых хроническая ПН и гипоксия плода занимают одно из ведущих мест, безусловный интерес представляет разработка новых методических подходов для изучения патогенеза данной патологии и применение эффективных фармакологических корректоров для лечения ПН.

Механизмы действия гипоксии на клетки организма изучены достаточно хорошо.

Экспериментальные исследования на животных показали, что пренатальная гипоксия, как и материнский стресс, приводит к нарушениям формирования поведенческих реакций, развитию двигательной активности, ослаблению способности к обучению [3], снижению массы тела у потомства. Кислородная недостаточность в период беременности снижает адаптационные возможности в постнатальном периоде, обуславливая гибель и рождение физиологически незрелого и отстающего в развитии потомства с выраженными и долгосрочными неврологическими осложнениями [3, 9]. Кроме того, гипоксия изменяет работу генетического аппарата клетки [11] и может инициировать транскрипцию специфических генов, ответственных за программируемую гибель клетки [7]. При этом патологические изменения в ЦНС зависят от длительности гипоксического воздействия и от этапа онтогенетического развития ЦНС, на котором это воздействие применялось [6].

Весьма актуальной остается проблема внедрения методов воздействия на мать и плод, снижающих медикаментозную нагрузку. Среди них следует отметить регулирующие методы лечения, такие как антигомотоксическая терапия (гомотоксикология), представляющие собой синтез современных достижений медицины и гомеопатического подхода к лечению больных. Высокая эффективность этих препаратов, безопасность (отсутствие побочных и аллергических реакций), отсутствие противопоказаний и возрастных ограничений позволяют широко использовать их у беременных женщин и новорожденных детей [4, 5].

К числу наиболее широко используемых препаратов относится комплексный антигомотоксический препарат «Траумель С», который создан на основе натуральных компонентов, с выраженным противовоспалительным, антиэкссудативным действием. Он улучшает процессы микроциркуляции в любом органе и системе, мягко воздействует на иммунную систему. Данное лекарственное средство хорошо сочетается с другими антигомотоксическими препаратами, что повышает общую терапевтическую эффективность клинического применения препарата «Траумель С» [1].

Цель исследования: изучить в эксперименте на беременных крысах влияние препарата «Траумель С» на изменения, происходящие в тканях плаценты в условиях хронической гипоксии.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 60 лабораторных беспородных белых крысах-самках: 10 животных составили группу контроля (1 группа), 40 животных подвергавшихся гипоксии с 10 по 22 день беременности разделили на 2 равные группы: 2-я группа – животные, получавшие препарат «Траумель С» по 0,2-0,3 мл в/м через 1 день; 3-я группа не получавшие препарат «Траумель С». В четвертую группу вошли 10 животных получавших препарат «Траумель С», но не подвергавшихся гипоксии. Гипоксию моделировали в барокамере проточного типа объемом 10 л. Крыс основной группы наблюдения поднимали на высоту 6 тыс. м со скоростью 50 м/с. Скорость подъема оценивали с помощью самолетного альтиметра и высотометра. Экспозиция на высоте составляла 2 ч. Поглотителем CO_2 служил 40% раствор КОН.

Перед началом эксперимента животные содержались в карантине (1 месяц) с обязательным клиническим обследованием и выбраковкой подозрительных на заболевание особей. Протокол экспериментов в разделах выбора, содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта был составлен в соответствии с принципами биоэтики, «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» [8]. Эксперимент проводился на кафедре патологической физиологии Астраханской государственной медицинской академии.

Во избежание преждевременных родов самок подвергали эвтаназии путем внутрибрюшного введения 40 мг/кг этаминала натрия на 22-23 день беременности, проводили морфометрическое исследование плодов и плацент, а также гистологическое исследование плацент. Материал был законсервирован в 10% растворе формалина. После стандартной гистологической обработки ткань была залита в парафин. Изготовленные с парафиновых блоков препараты были окрашены гематоксилином и эозином. Исследование проводилось путем осмотра серийного среза под электронным микроскопом. Гистологическое исследование материала проводилось на кафедре патологической анатомии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Wold, Microsoft Exel 2003 для Windows XP, Statistika 6.0. Различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведенные на данной модели исследования показали, что на фоне пренатальной гипоксии отмечалась замедленная прибавка массы тела у самок к 22 дню беременности во 2-й группе ($p>0,05$), а в 3-й группе ($p<0,05$) по сравнению с нормой (табл. 1). При регистрации показателей физического развития установлено, что масса плодов и плацент достоверно снижена по сравнению с контролем у животных 3-й группы ($p<0,05$) и ($p<0,05$), соответственно. Полученные данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что снижение массы плаценты зависит от степени тяжести и длительности патологического процесса. В то же время значительное уменьшение массы и объема плаценты чаще отмечается при беременности, осложненной внутриутробной задержкой роста плода, причем степень уменьшения четко коррелирует с выраженностью гипотрофии плода [2, 10, 12]. Подобные изменения свидетельствуют о нарушении трофической

функции плаценты и развитии вторичной плацентарной недостаточности. Поэтому отдельное значение имеет изучение особенностей морфологического строения плаценты крысы в условиях гипоксии, а также влияние препарата природного происхождения «Траумель С» на строение и функцию плаценты.

Таблица 1

Показатели физического развития у животных исследуемых групп (M±m)

Показатель	Контроль	2-я группа (гипоксия+Траумель С)	3-я группа (гипоксия)	4-я группа (ТраумельС)
Прибавка массы тела к 22 дню беременности (г)	66,3±4,7	58,0±6,3	49,6±4,9*	64,8±5,8
Масса плодов (г)	3,1±0,07	2,9±0,09	2,3±0,02*	3,3±0,1
Масса плаценты (г)	0,51±0,05	0,48±0,03	0,42±0,01*	0,53±0,02

Примечание: *- данные статистически значимы по отношению к контролю (p<0,05); ** - (p<0,001).

При гистологическом исследовании в ткани плаценты можно обнаружить все слои, присутствующие в крысиной хориоаллантоисной плаценте в норме (рис. 1).

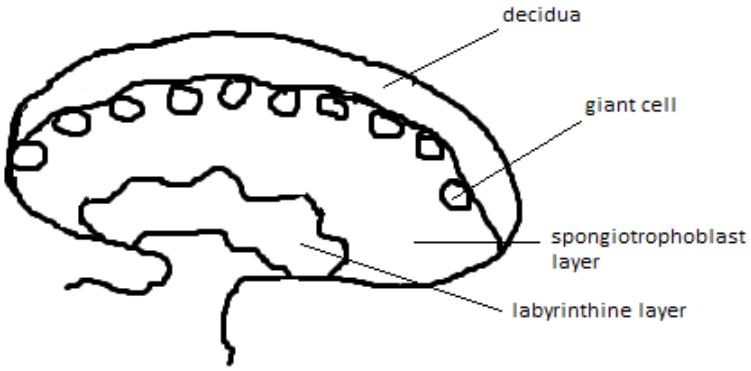


Рис. 1. Схематическое изображение слоев в плаценте крысы.

По данным гистологического исследования основным по толщине слоем плацент является лабиринтный слой, в котором обнаруживалось большое количество резко полнокровных анастомозирующих сосудов.

Следующим по выраженности в ткани плаценты был слой спонгиотрофобласта, в котором определялись компактно расположенные скопления базофильных клеток спонгиотрофобласта. Клетки спонгиотрофобласта окружали округлой и неправильной формы сливающиеся очаги, представленные светлыми клетками с пикнотичным ядром и содержащие расширенные полнокровные сосуды с тонкой стенкой. Децидуальный слой являлся самым периферическим слоем плацентарной ткани и был представлен тонкой прослойкой преимущественно уплощенных децидуальных клеток. Слой хориальной пластинки был не всегда хорошо различим, он был представлен отечной волокнистой тканью с крупными полнокровными сосудами (табл. 2).

Таблица 2

Толщина слоев плаценты крысы (M±m)

Группы наблюдения	Толщина слоев плаценты			
	Толщина плаценты (µm)	Толщина лабиринтного слоя (µm)	Толщина слоя спонгиотрофобласта (µm)	Толщина децидуального слоя (µm)
Группа контроля	2546,91±177,51	1933,80±213,40	461,39±66,67	151,72±35,6
2-я группа наблюдения (гипоксия + Траумель С)	2093,05±258,40	1391,32±179,01*	529,41±122,50	172,32±36,18
3-я группа наблюдения (гипоксия)	1677,62±140,35**	972,69±141,02**	442,45±48,37	262,48±47,69*
4-я группа наблюдения (Траумель С)	2787,76±199,79	2065,71±185,10	569,18±145,24	152,34±37,00

Примечание: *- данные статистически значимы по отношению к контролю (p<0,05); ** - (p<0,001).

Подсчет и обсуждение полученных результатов измерения слоев проводили исходя из толщины основных трех слоев плаценты: лабиринтного слоя, слоя спонгиотрофобласта и децидуального слоя. Особенности гистологии плаценты в исследуемых группах представлены на рисунке 2.

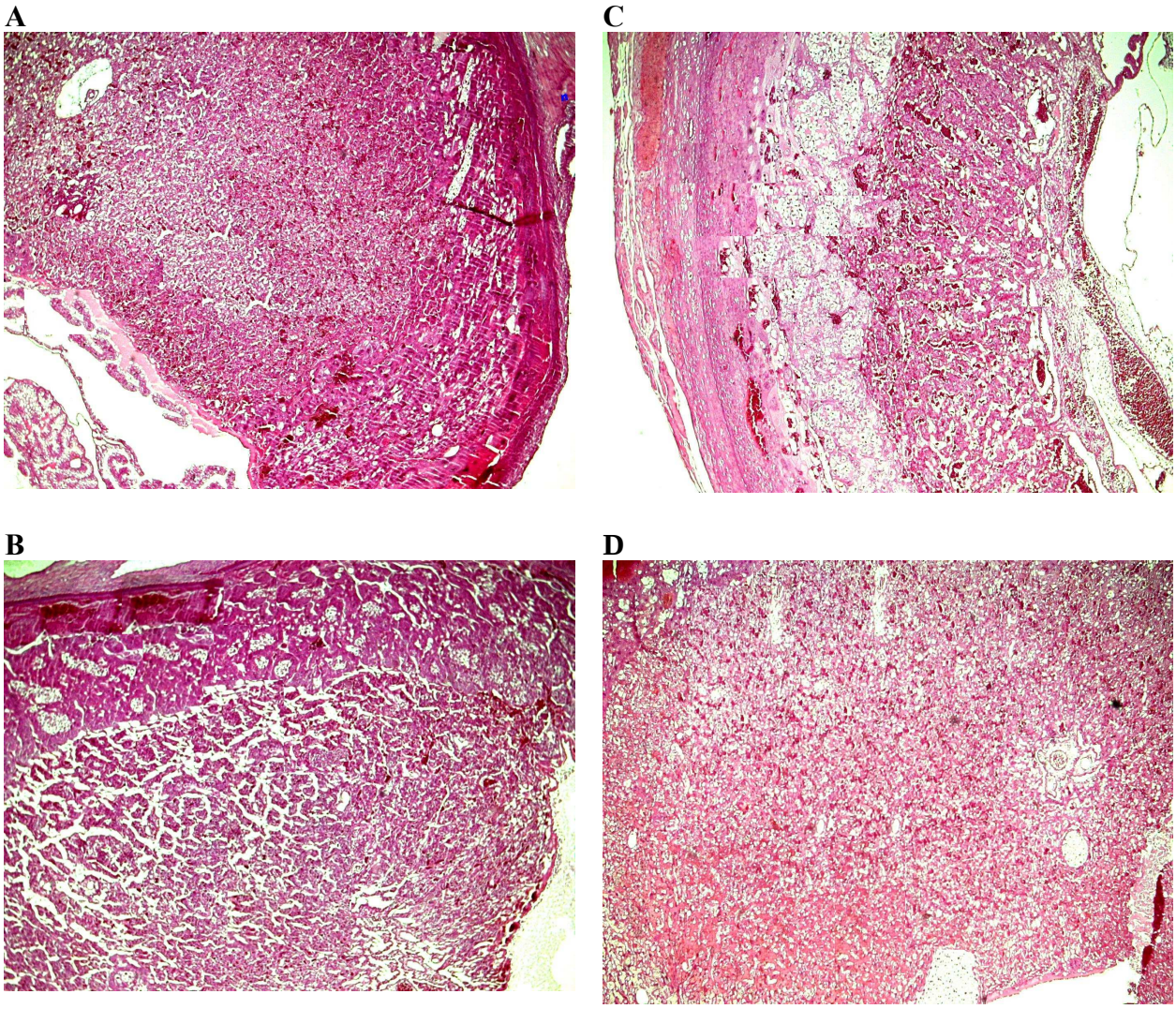


Рис. 2. Фото плаценты крысы на 22 день беременности. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100.
A. – контрольный образец плаценты крысы (слой лабиринта, спонгиотрофобласт, децидуальный слой);
B. – плацента крысы, получавшей в ходе эксперимента комплексный гомеопатический препарат «Траумель С», имеет схожее строение с контрольным образцом, слой лабиринта несколько истончен;
C. – плацента крысы, подвергавшейся гипоксии и не получавшей препарат «Траумель С», отмечается уменьшение толщины плаценты, в основном, ее лабиринтного слоя (в 2 раза по сравнению с контролем), гиперплазия децидуальной оболочки;
D. – плацента крысы, получавшей препарат «Траумель С» и не подвергавшейся гипоксии «Траумель С», не отличается от контрольного образца

Максимальная толщина плаценты отмечалась в 1 и 4 исследуемых группах (2546,91±177,51 µm и 2787,76±199,79 µm соответственно). Выявлено достоверное уменьшение толщины плаценты в 3-й группе наблюдения ($p<0,001$), во 2-й группе ($p>0,05$). Максимальная толщина слоя лабиринта наблюдалась в 1 и 4 исследованных группах, в то время как в 2 и 3 группах толщина лабиринтного слоя была в 1,5 и 2 раза меньше, ($p<0,05$) и ($p<0,001$) соответственно. Слой лабиринта является основным и крайне важным для снабжения эмбриона питательными веществами и осуществления газообмена. Слой спонгиотрофобласта в меньшей степени влияет на процессы обмена [11]. Толщина слоя спонгиотрофобласта находилась в пределах 400-600 µm, при этом минимальные значения были получены в 3 группе – 442,45 µm ($p>0,05$), а максимальные в 4 исследованной группе – 562,18 µm ($p>0,05$). Толщина децидуальной ткани варьировала в пределах от 150 до 300 µm. Максимальная ее толщина была обнаружена в 3 исследованной группе – 262,48 µm ($p<0,05$). В трех других группах

толщина децидуального слоя была приблизительно одинаковой (151,72 μm в 1 группе, 152,34 μm в 4 группе и 172,32 μm во 2 группе). Максимальная толщина хориальной пластинки при возможности проведения измерений составила 235,76 μm, минимальная 132,51 μm. Провести измерения удалось не во всех случаях. Подобная ситуация повторилась в отношении слоя гигантских клеток. Это было связано с тем, что этот слой не имел четких границ и состоял из 2-3 отдельно располагавшихся клеток с обильной цитоплазмой и одиночным крупным ядром с хорошо выраженным ядрышком.

Заключение. Таким образом, проведенные на данной модели экспериментальные исследования показали, что гипоксия пренатального периода оказывает резко отрицательное влияние на формирование плаценты и развитие плода, следствием чего являются внутриутробная задержка роста и развития плода, снижение плацентарных параметров, свидетельствующих о развитии плацентарной недостаточности. Применение комплексного антигомотоксического препарата «Траумель С» во время беременности, протекающей на фоне хронической гипоксии, оказывает положительное влияние на формирование плаценты, способствует оптимизации показателей физического развития беременных крыс и их потомства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арора С., Харрис Т., Шерер К. Клиническая безопасность комплексного гомеопатического препарата Траумель С // Биол. мед. – 2001. – С. 23-27.
2. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7-13.
3. Журавин И.А., Дубровская Н.М., Туманова Н.Л. Постнатальное физиологическое развитие крыс после острой пренатальной гипоксии // Рос. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 522-532.
4. Ильенко Л.И., Бахмутова Л.А., Гужвина Е.Н. Применение препаратов природного происхождения в перинатологии // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 90-97.
5. Ильенко Л.И., Зубарева Е.А., Холодова И.Н. [и др.]. Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 87-92.
6. Кассиль В.Г., Отеллин В.А., Хожай Л.И. Критические периоды развития головного мозга // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 11. – С. 1418-1425.
7. Маслова М.В., Землянский К.С., Школьников М.В. [и др.]. Пептидергическая коррекция влияний острой гипобарической гипоксии беременных крыс на развитие потомства // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т. 131, № 2. – С. 136-140.
8. Скобелев Д.О., Мурашова Е.Н., Болонкина Т.Е. Международные стандарты в практике работы научных и клинико-диагностических лабораторий // Мир стандартов. – 2006. – № 10. – С. 54-55.
9. Спасов А.А, Трегубова И.А., Косолапов В.А. Моделирование внутриутробной гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия – 2005. – № 4. – С. 25-28.
10. Федорова М.В. Плацентарная недостаточность. // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 403.
11. Balduini W., De Angelis V., Mazzoni E. Long-lasting behavioral alterations following a hypoxic/ischemic brain injury in neonatal rats. // Brain Research. – 2000. – Vol. 859. – P.318-325.
12. Salafia C.M. Placental pathology of fetal growth restriction // Clin. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 40. – P. 740-749.

Гужвина Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 33-14-20, e-mail: egughvina@mail.ru

Ильенко Лидия Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом традиционных методов лечения ФУВ Московского факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, Россия, г. Москва, ул. Островитянинова, 1. тел. (495) 426-27-61.

Туманова Елена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России, Россия, г. Москва, ул. Островитянинова, 1.

Тризно Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская 121.

Бахмутова Люция Анваровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой перинатологии с курсом сестринского дела и ухода за больными ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121., тел. (8512) 33-14-20.

УДК 618.11-002.191-008.9
© Д.В. Долецкая, Е.Ю. Мартышкина, Т.В. Казначеева, Л.В. Адамян, 2011

Д.В. Долецкая[1,2], Е.Ю. Мартышкина[2] , Т.В. Казначеева[2], Л.В. Адамян[2]

СОСТОЯНИЕ ОСНОВНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

[1]ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России
[2]ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является широко распространенным заболеванием и диагностируется у 5-9% женщин репродуктивного возраста в РФ. Было проведено измерение основного обмена 125 женщинам фертильного возраста (средний возраст 34,4±4,7 лет). Основную группу (74 пациента) составили женщины с СПКЯ, группу сравнения – 51 женщина с регулярным менструальным циклом, без клинических признаков эндокринной гинекологической патологии. Проведенное исследование свидетельствует о зависимости уровня основного обмена от фазы овариально-менструального цикла у женщин детородного возраста. Данные исследования позволяют заключить, что дисфункция яичников при синдроме поликистозных яичников ассоциирована со снижением уровня основного обмена.
Ключевые слова: *Синдром поликистозных яичников, ожирение у женщин, основной обмен.*

D.V. Doletskaya, E.Yu. Martyshkina, T.V. Kaznacheeva, L.V. Adamyan

THE CONDITION OF BASAL METABOLISM IN WOMEN WITH SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARIES

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a widespread disease and is diagnosed in 5-9% of women of reproductive age in the Russian Federation. The basal metabolism of 125 women of fertile of middle age was measured (age 34,4±4,7). The main group (74 patients) was women with PCOS, the comparison group – 51 with regular menstrual cycles, without clinical signs of endocrine gynecological pathology. The study indicated the dependence of the level of basal metabolism on the phase of ovarian-menstrual cycle in women of fertile age. These studies may suggest the ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome to be associated with reduced levels of basal metabolism.
Key words: *polycystis ovary syndrome, obese women, basal metabolism.*

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является широко распространенным заболеванием и диагностируется у 5-9% женщин репродуктивного возраста в РФ [1, 3, 6]. Основным клиническим проявлением данного заболевания является хроническая ановуляция [1, 4]. Женщины с СПКЯ предъявляют жалобы на нерегулярный менструальный цикл, бесплодие [2, 4].

При данном заболевании часто выявляется олигоменорея и аменорея, кроме того, исходом хронической ановуляции является относительная гиперэстрогения [1, 5, 7]. Относительная гиперэстрогения с практически полным отсутствием протекторного влияния прогестерона на эндометрий является основным патогенетическим звеном в развитии гиперпластических процессов эндометрия [4].

По данным ряда исследований, у женщин с СПКЯ значительно чаще, чем в целом в популяции, встречаются гиперпластические процессы эндометрия, в частности, рак эндометрия [1, 3, 7]. Таким образом, необходимость лечения СПКЯ диктуется как онкологической настороженностью, так и заботой о сохранении репродуктивной функции женщины.

В 80-93% случаев СПКЯ является частью метаболического синдрома и развивается на фоне абдоминального ожирения [5, 8, 9]. Основным патогенетическим звеном в развитии СПКЯ считается инсулинорезистентность, ведущая к усилению синтеза рецепторов к андрогенам и изменению соотношения гипофизарных гонадотропинов в сторону преобладания лютеинизирующего гормона [7].

Ожирение широко распространено в современном обществе, в частности, 32-48% женщин репродуктивного возраста в России страдают данным заболеванием [1, 4, 5]. Для 16-22% женщин детородного возраста с ожирением характерна олиго- и аменорея, что существенно выше, чем среди женщин с нормальным индексом массы тела [10, 11]. В 7-26% случаев при ожирении отмечается гиперполименоррея, что отражает высокую частоту гиперпластических процессов у таких женщин [2].

У 13-21% женщин с ожирением регистрируется бесплодие, из них у 49-74% выявляются эндокринные (яичниковые) факторы [1, 5, 11, 12]. В структуре эндокринного бесплодия при ожирении преобладает хроническая ановуляция (57-79%), также отмечается недостаточность лютеиновой фазы (19-24%), гиперандрогения (17-36%), гиперпролактинемия (6-14%), гипотиреоз (2-14%) [1, 4, 5,].

Поиск новых звеньев патогенеза ожирения чрезвычайно важен не только для расширения подходов к терапии избыточного веса, но и для улучшения показателей гинекологического здоровья у данной группы женщин.

Ожирение в подавляющем большинстве случаев является следствием хронического переедания, поэтому основным методом лечения данной патологии является диетотерапия. Современный подход к назначению диеты – это максимальная индивидуализация рациона с целью достижения оптимальной эффективности и переносимости лечения. Важным современным методом, позволяющим составить индивидуальный, подходящий данной женщине рацион, является измерение основного обмена методом непрямой калориметрии. Общеизвестно, что основной обмен зависит от гормонального профиля, однако практически отсутствуют исследования о состоянии основного обмена у женщин в зависимости от фазы менструального цикла и при эндокринной гинекологической патологии.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния основного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Материал и методы. Было проведено измерение основного обмена 125 женщинам фертильного возраста (средний возраст 34,4±4,7 лет). Основную группу (74 пациента) составили женщины с СПКЯ, группу сравнения – 51 женщина с регулярным менструальным циклом, без клинических признаков эндокринной гинекологической патологии.

Критериями невключения в исследование являлись дефицит массы тела (индекс массы тела – ИМТ ≤18,5), перименопауза, подтвержденная возрастанием ФСГ выше 10 МЕ/л в фолликулярную фазу цикла, прием гормональных контрацептивных препаратов, острые инфекционно-воспалительные заболевания, онкологические заболевания.

Критериями исключения из исследования являлись беременность, предстоящие полостные операции, онкологические заболевания.

Данные критерии (невключения и исключения) объединяют факторы, значимо влияющие на основной обмен и затрудняющие сравнение выбранных групп по уровню основного обмена (метаболизма покоя).

Пациенткам проводилось исследование основного обмена методом непрямой калориметрии на аппарате Fitmate производства «Cosmed Inc.». При сохраненном менструальном цикле исследование проводилось на 4-7 и 18-24 дни менструального цикла, при отсутствии месячных – дважды в течение месяца.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что пациентки основной группы достоверно чаще страдали ожирением ($p \leq 0{,}001$). Так, индекс массы тела (ИМТ) более 30,0 отмечался у 70 (94,6%) женщин в основной группе и у 20 (40,0%) в группе сравнения. В основной группе также достоверно чаще встречалось абдоминальное ожирение. Так, у всех женщин с ожирением (100%) в основной группе были выявлены изменение соотношения талия/бедра более 0,85 и увеличение обхвата талии более 80 см. В группе сравнения абдоминальное ожирение было отмечено лишь у 5 (25,0%) пациенток с излишним весом. Полученные результаты согласуются с данными литературы о преимущественном развитии СПКЯ на фоне абдоминального ожирения [1, 11, 12].

При анализе менструальной функции было установлено, что нарушения менструального цикла по типу олигоменореи и аменореи достоверно чаще встречались в основной группе. Так, постоянно или эпизодически в течение последних трех лет такие нарушения отмечали 45 (60,8%) женщин в основной группе и 10 (20%) – в группе сравнения.

В то же время нарушения менструального цикла по типу гиперполименореи имели в анамнезе 10 (13,5%) женщин в основной группе и 3 (6,0%) в группе сравнения, что достоверно не различалось. Гистологически верифицированный гиперпластический процесс эндометрия отмечался в анамнезе у 6 (8,1%) пациенток в основной группе и у 2 (4,0%) – в группе сравнения, что также достоверно не различалось. Таким образом, наши результаты расходятся с данными других исследований относительно более высокой частоты возникновения гиперплазии эндометрия при СПКЯ [10, 11]. Вероятно, в нашем исследовании низкая частота гиперпластических процессов объясняется молодым возрастом исследованных женщин, так как частота данной патологии возрастает пропорционально возрасту до наступления менопаузы.

В ходе исследования основного обмена не было выявлено достоверных различий в уровне энерготрат покоя между основной группой и группой сравнения. Так, в основной группе уровень энерготрат в покое составил в среднем 1567,7±45,4 ккал в сутки при среднем росте 165,2±5,3 см и весе 93,5±3,1 кг. В группе сравнения метаболизм покоя был равен 1627,5±61,1 ккал в сутки при среднем росте 163,8±5,1 см и весе 63,5±2,5 кг. Незначительное, недостоверное повышение ($p=0{,}121$) уровня основного обмена у женщин с нормальным весом (группа сравнения) можно объяснить большими затратами на теплопродукцию у худых женщин. Отсутствие достоверного снижения основного обмена при ожирении развенчивает миф о низких энерготратах покоя как причине ожирения. Основной причиной излишнего веса, безусловно, является хроническое переедание.

В обеих группах, у женщин с регулярным менструальным циклом энерготраты покоя были достоверно выше в лютеиновую фазу цикла. Так, в основной группе, уровень основного обмена у женщин с регулярным циклом в фолликулярную фазу составил 1513±66,1 ккал в сутки, а в лютеиновую фазу – 1846±21,7 ккал ($p<0{,}05$). В группе сравнения энерготраты покоя составили 1549±34,1 ккал в сутки в фолликулярную фазу и 1901±19,3 ккал в сутки в лютеиновую фазу ($p<0{,}05$). Достоверных межгрупповых различий по фазам цикла выявлено не было. Таким образом, более высокий аппетит, субъективно отмечаемый женщинами во вторую фазу цикла, отчасти связан с более высокими энерготратами в данный период. Основным патогенетическим звеном

возрастания уровня основного обмена, вероятно, служит усиление теплопродукции под воздействием прогестерона («термогенный эффект прогестерона»).

У женщин с СПКЯ и ожирением при отсутствии регулярного цикла уровень энерготрат покоя был достоверно ниже, чем в лютеиновую фазу у женщин с регулярным циклом как основной группы, так и группы сравнения и составил 1476±17,1 ккал в сутки ($p<0,05$). Кроме того, уровень основного обмена в основной группе при дисфункции яичников был несколько ниже, чем в фолликулярную фазу при регулярном цикле, хотя различия и не были достоверными ($p=0,23$). Возможно, что более низкий основной обмен при дисфункции яичников и СПКЯ обусловлен блокированием липазы жировой ткани инсулином. Явления инсулинорезистентности и гиперинсулинизм достоверно чаще встречались в основной группе, чем в группе сравнения.

В группе сравнения основной обмен у пациенток с дисфункцией яичников не отличался достоверно от основного обмена в фолликулярную и лютеиновую фазу при регулярном менструальном цикле и составил 1645±43,5 ккал в сутки. Среди пациенток с дисфункцией яичников различия в основном обмене между женщинами с нормальным и избыточным весом не были достоверными ($p=0,198$).

Очевидно, что патогенез дисфункции яичников при СПКЯ имеет патогенетические особенности, что находит отражение в различном уровне основного обмена. Так, в основной группе у 72 (97,3%) женщин выявлялось соотношение ЛГ/ФСГ ≥2, в то время как в группе сравнения таких женщин было достоверно меньше – 3 (6,0%).

Аутоиммунный тиреоидит с исходом в первичный гипотиреоз имелся у 7 (9,5%) женщин в основной группе и у 2 (4,0%) женщин в группе сравнения. Несмотря на доказанную роль тиреоидных гормонов в поддержании уровня основного обмена [1, 4], данная патология вряд ли могла повлиять на энерготраты женщин в данном исследовании, поскольку у всех больных гипотиреоз находился в стадии медикаментозной компенсации.

Доля гиперандрогении (яичникового, надпочечникового и смешанного генеза) составила среди пациенток с дисфункцией 71,3% в основной группе и 25,0% в группе сравнения.

В литературе имеются данные об ускорении основного обмена под воздействием андрогенов [5, 7]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о более низком основном обмене у пациенток с гиперандрогенией по сравнению с женщинами без данной эндокринной патологии. Очевидно, уровень андрогенов у женщин с дисфункцией все же не настолько высок, чтобы усилить основной обмен, но достаточен для того, чтобы внести вклад в патогенез дисфункции яичников, которая, как показывает проведенное нами исследование, ассоциирована со снижением уровня основного обмена.

В то время как у женщин в группе сравнения гиперинсулинизм вовсе не был выявлен, в основной группе данная патология отмечалась у 25 (33,8%) женщин ($p<0,001$). Роль гиперинсулинизма в формировании нарушений менструального цикла при метаболическом синдроме в рамках синдрома поликистозных яичников известна и в настоящее время активно изучается [6, 9]. Можно предположить, что снижение уровня основного обмена при СПКЯ напрямую связано с гиперинсулинизмом.

Требует дальнейшего изучения влияние нормализации уровня инсулина не только на восстановление регулярной работы яичников, но и на основной обмен женщин с СПКЯ. Однако уже сейчас накоплено достаточно сведений о благотворном действии сенситайзеров к инсулину на восстановление менструальной функции при синдроме поликистозных яичников [9, 11, 12]. Назначение сенситайзеров к инсулину, в частности метформина, ассоциировано также с большей эффективностью диетотерапии [4, 6]. Возможно, это связано не только с уже известными механизмами (активация липазы адипоцитов, снижение аппетита), но и с ускорением основного обмена при восстановлении овариально-менструального цикла у женщин с дисфункцией.

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о зависимости уровня основного обмена от фазы овариально-менструального цикла у женщин детородного возраста. Данные исследования позволяют заключить, что дисфункция яичников при синдроме поликистозных яичников ассоциирована со снижением уровня основного обмена. В свою очередь, восстановление овариально-менструального цикла у женщин с ожирением, возможно, несет в себе перспективы ускорения основного обмена и, таким образом, усиление эффекта диетотерапии. Нормализация соматического, в частности, эндокринного статуса чрезвычайно важна не только для хорошей переносимости диетологических назначений, но и является непременным условием их эффективности. Безусловно, улучшение показателей гинекологического здоровья, в частности, нормализация цикла, не может сама по себе вызвать снижение массы тела, однако чрезвычайно много значит для эффективности диетотерапии. Таким образом, мультидисциплинарный подход является наиболее эффективным в курации женщин с синдромом поликистозных яичников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский медицинский журнал – 2001. – Т. 9 (2). – С. 56-61.
2. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Применение рилизинг-системы «Мирена» в профилактике и лечении гиперплазии эндометрия у женщин с метаболическим синдромом. (Взгляд эндокринолога) // Гинекология 2007. – Т. 4 (9). – С. 4-7.

3. Пищулин А.А., Карпова Е.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром. // Русский медицинский журнал – 2001. – Т. 9 (2). – С. 93-96.
4. Романцева Т.И. Особенности патогенеза и лечения менопаузального метаболического синдрома. В кн. «Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты» / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 219-236.
5. Шилин Д.Е. Ретроспективная оценка течения пубертата при синдроме гиперандрогении // Проблемы эндокринологии. – 1996. – Т. 42 (1). – С. 20-25.
6. Carr M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Т. 88 (6). – С. 2404-2411.
7. Cavalieri M., Ropele S., Petrovic K [et al]. Metabolic Syndrome, Brain MRI and Cognition. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 81 (4). – P. 134-138.
8. Lois K, Valsamakis G, Mastorakos G, Kumar S. The impact of insulin resistance on women's health and potential treatment options. // Ann N Y Acad Sci. – 2010. Sep. Vol. 1205 (1). – P. 156-165.
9. Simmons D. Metformin treatment for Type 2 diabetes in pregnancy? // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. Aug. – Vol. 24 (4). – P. 625-634.
10. Skouby S.O. Hormonal contraception in obesity, the metabolic syndrome, and diabetes. // Ann N Y Acad. Sci. – 2010. Sep. – Vol. 1205 (1). – P. 240-244.
11. Vrekoussis T, Kalantaridou S.N, Mastorakos G, [et al.]. The role of stress in female reproduction and pregnancy: an update. // Ann N Y Acad. Sci. – 2010. Sep. – Vol. 1205 (1). – P. 156-165.
12. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal origins of the metabolic syndrome. Ann N Y Acad. Sci. – 2010. Sep. – Vol. 1205 (1). – P. 148-155.

Долецкая Дарья Владимировна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры диетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21, тел. (499) 613-01-07.

Мартышкина Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20/1, тел. (495) 935-61-05.

Казначеева Татьяна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20/1, тел. (495) 935-61-05.

Адамян Лейла Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, главный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения и социального развития РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России, 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4, тел (495) 438-40-68.

УДК 616 – 007
© Т.Г. Егорова, О.В. Петрова, 2011

Т.Г. Егорова, О.В. Петрова

ДИНАМИКА С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, г. Астрахань

Изучено содержание С-реактивного белка в сыворотке крови больных оперированных по поводу инфекционного эндокардита. Показано, что С-реактивный белок является информативным белком острой фазы воспаления у больных инфекционным эндокардитом. С-реактивный белок отражает степень активности инфекционного эндокардита, высокая концентрация его свидетельствует о степени тканевой деструкции. Динамическое наблюдение концентрации С-реактивного белка у пациентов с инфекционным эндокардитом позволяет прогнозировать исход лечения и состояние пациентов в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: *С-реактивный белок, инфекционный эндокардит, белки острой фазы.*

T.G. Egorova, O.V. Petrova

THE DYNAMICS OF C-REACTIVE PROTEIN IN INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Maintenance of C-reactive protein in blood serum of patients operated because of an infectious endocarditis was studied. It was shown that C-reactive protein was informative protein of an acute phase of the inflammation in patients with infectious endocarditis. C-reactive protein reflects degree of activity of infectious endocarditis, its high concentration testifies degrees of the tissue destruction. Dynamic observation of C-reactive protein in patients with infectious endocarditis allows to prognosis the outcome of treatment and the state of patients in the postoperative period.

Key words: *C-reactive protein, infectious endocarditis, acute inflammatory phase protein.*

Одной из наиболее актуальных проблем современной кардиохирургии остается инфекционный эндокардит (ИЭ). Поиск клинико-лабораторных маркеров для оценки состояния пациентов в послеоперационном периоде и прогноза исходов лечения ИЭ имеет важное практическое значение.

В настоящее время для оценки состояния пациентов после хирургического вмешательства используются белки острой фазы (БОФ): С-реактивный белок (СРБ), продукты деградации фибриногена, ферритин и др. [2, 3, 4].

СРБ является наиболее чувствительным из БОФ, измерение его концентрации широко используется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных, вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии [1, 5].

СРБ синтезируется в печени гепатоцитами. Функции СРБ: опсонизация фрагментов бактерий и поврежденных клеток, активация комплемента, торможение агрегации тромбоцитов, блокирование выделения суперокисей, хемотаксис, блокирование активации макрофагов, повышение прокоагулянтной активности [7, 8].

При воспалении его концентрация в крови увеличивается в 10-100 раз, существует прямая связь между изменением уровня СРБ и тяжестью патологического процесса. При бактериальных инфекциях, обострении хронических воспалительных заболеваний и повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт миокарда) концентрация СРБ возрастает в первые 6-8 часов до 40-100 мг/мл. Высокая концентрация СРБ в течение 4-6 дней после хирургической операции указывает на развитие осложнений в послеоперационном периоде [1, 2, 5, 6].

Цель исследования: изучить динамику СРБ в сыворотке крови больных, оперированных по поводу инфекционного эндокардита.

Материалы и методы исследования. Изучены данные 36 пациентов с инфекционным эндокардитом, которые были оперированы в Федеральном государственном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) с 2009 г. по 2010 г. Исследуемую группу составили 25 мужчин (69,4%), 11 женщин (30,6%). Средний возраст пациентов составил 38,43±2,07 лет.

Всем пациентам проводили операции клапанной коррекции в условиях искусственного кровообращения. Пациентам имплантировали механические и биологические клапаны. Все операции проведены в условиях гипотермии, антеградной кардиоплегии. Среднее время искусственного кровообращения составило – 113±8,4 мин, среднее время пережатия аорты – 69,64±5,48 мин. Пациенты были выписаны с положительной динамикой на 19,6±1,4 сутки.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 55 лет.

Объектом лабораторного исследования явились образцы крови больных инфекционным эндокардитом. Концентрацию СРБ в сыворотке крови пациентов определяли в динамике: при поступлении, на 1, 3, 6, 9 и 12 сутки после оперативного вмешательства. Кровь для приготовления сыворотки получали пункцией кубитальной вены. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 часа после взятия крови, консервировали 1% раствором азида натрия и хранили до исследования при температуре 18º С. Концентрацию СРБ (мг/л) определяли турбидиметрическим методом с помощью наборов реактивов СРБ фирмы «Instrumentation Laboratory» на биохимическом анализаторе «Ilab 300 plus» фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия).

Все данные, полученные в ходе исследования, обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel с функцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (δ), степень частоты признаков (p) и ошибки средних (m). Вычисляли коэффициенты парной линейной корреляции (r). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: 0,7 и более – выраженная; 0,4-0,69 – умеренная; 0,39 и менее – слабая. Достоверность отличий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p<0,05$), r считали значимым при уровне $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения СРБ представлены в таблице.

Таблица

Динамика СРБ в сыворотке крови больных инфекционным эндокардитом

Показатель, единицы измерения	Больные инфекционным эндокардитом (n=36)						Контрольная группа (n=30)
	При поступлении	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции	6-е сутки после операции	9-е сутки после операции	12-е сутки после операции	
СРБ, мг/л	26,87±5,59*	66,03±11,79*	88,60±5,87*	32,79±2,32*	10,93±1,85*	3,90±0,38*	3,50±1,70

Примечание: n – количество обследованных больных и доноров; * - уровень значимости различий между обследованными и контролем (p<0,001).

При поступлении у больных ИЭ отмечалось достоверное увеличение СРБ до 26,87±5,59 мг/л. С целью изучения роли СРБ при ИЭ провели корреляционный анализ между СРБ и традиционными общеклиническими критериями воспаления (количеством лейкоцитов в периферической крови и температурой). Была выявлена умеренная положительная взаимосвязь между СРБ и температурой (r=0,51), умеренная положительная взаимосвязь между СРБ и количеством лейкоцитов в периферической крови (r=0,57), что отражает активность воспалительного процесса у больных ИЭ на момент поступления в стационар и подтверждает роль СРБ как маркера инфекционно – токсического процесса.

В раннем послеоперационном периоде наблюдается повышение уровня СРБ до 66,03±11,79 мг/л, который достигает максимума к 3-м суткам и составляет 88,6±5,87 мг/л. Увеличение уровня СРБ в раннем послеоперационном периоде в 2-3 раза от исходного отражает тяжесть тканевого повреждения в результате обширной хирургической травмы.

К 6 суткам послеоперационного периода отмечается снижение уровня СРБ до 32,79±2,32 мг/л, к 12 суткам уровень СРБ достигает значений контрольной группы, что свидетельствует об активности процессов репарации и благоприятном течении послеоперационного периода у пациентов ИЭ.

Таким образом, отмеченная нами динамика содержания СРБ в сыворотке крови больных ИЭ в пред - и послеоперационном периоде позволяет рассматривать СРБ в качестве информативного белка острой фазы и использовать его в качестве критерия оценки эффективности хирургического лечения больных ИЭ.

Выводы.

1. СРБ отражает степень активности ИЭ, высокая концентрация СРБ свидетельствует о степени тканевой деструкции.
2. Определение СРБ в динамике у пациентов с ИЭ позволяет прогнозировать исход лечения и состояние пациентов в послеоперационном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вельков В.В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначный и незаменимый в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерины, аполипопротеины. – Пушино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2008. – 52 с.
2. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. Учебное пособие. – М.: РМАПО, 2002. – 67 с.
3. Козловская Л. Белки острой фазы // Врач. – 2002. – № 9. – С. 29-31.
4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. – СПб.: Наука, 2001. – 401 с.
5. Титов В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, методы определения и диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика – 2004. – № 4. – С. 3-9.
6. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging // Cleveland Clinic. J. Med. – 2001. – Vol. 68, № 60. – P. 535-537.
7. Verma S., Yeh E.T.H. C-reactive protein structure affects function // Circulation. – 2004. – Vol. 100. – P. 1914-1917.
8. Volanakis J.E. Human C-reactive protein: expression, structure and function // Mol. Immunology. – 2001. – № 38. – P. 189-197.

Егорова Татьяна Геннадиевна, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща 4, тел. (8512) 31-11-36, e-mail: students_asma@mail.ru

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздравсоцразвития России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща 4, тел. (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru

УДК 616.61-036.12:616.441-002
© М.П. Иноземцева, П.В. Иноземцев, Т.Н. Панова, 2011

М.П. Иноземцева[1], П.В. Иноземцев[2], Т.Н. Панова[1]

ОЦЕНКА ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ООО «Центр Диализа Астрахань», г. Астрахань

Представлена оценка тиреоидного статуса у больных с хронической почечной недостаточностью. Выявленные изменения концентрации тиреоидных гормонов соответствуют вариантам синдрома эутиреоидной патологии: «синдром высокого Т4», «синдром низкого ТТГ», «синдром высокого ТТГ».
Ключевые слова: *тиреоидный статус, хроническая почечная недостаточность, синдром эутиреоидной патологии.*

M.P. Inozemsteva, P.V. Inosemstev, T.N. Panova

THE ESTIMATION OF THYROID STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

The article deals with estimation of thyroid status in patients with chronic renal insufficiency. The received data of changes in concentration of thyroid hormones corresponded to variants of syndrome of authyroid pathology: «syndrome of high T4», «syndrome of low TTG», «syndrome of high TTG».
Key words: *thyroid status, chronic renal insufficiency, syndrome of authyroid pathology.*

Как показывает клиническая практика, нередко при тяжело протекающих соматических заболеваниях возникают изменения уровней общих и/или свободных фракций тиреоидных гормонов в крови в отсутствии органического поражения самой щитовидной железы. Как правило, сдвиги в концентрациях тиреоидных гормонов не сопровождаются соответствующей клинической симптоматикой (тиреотоксикоз, гипотиреоз) и имеют четкую зависимость от тяжести основного заболевания [1]. Чем тяжелее нетиреоидное заболевание у пациента, тем более выражены изменения в содержании тиреоидных гормонов. Эти изменения обычно трактуются как адаптивные, направленные на сохранение энергии и предотвращение катаболизма белка в организме [2].

Синдром эутиреоидной патологии (СЭП) – отклонения в содержании сывороточных тиреоидных гормонов у лиц с эутиреоидным статусом в результате периферических изменений их метаболизма и транспорта у больных с нетиреоидными заболеваниями [3, 5, 6].

Клинические ситуации, при которых наиболее вероятно развитие эутиреоидного патологического синдрома: хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, вирусный гепатит, психические заболевания, травма (в том числе и черепно-мозговая травма), прием лекарственных средств, введение рентгеноконтрастных соединений, облучение головы и шеи, заболевания щитовидной железы в анамнезе, трансплантация органов, тканей, сепсис. Также эутиреоидный патологический синдром может быть обусловлен тяжелой нетиреоидной патологией (инсульт, инфаркт и др.), голоданием, различными хирургическими операциями, стрессами и т.д. [1].

У больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), получающих лечение программным гемодиализом (ПГД) несомненно наблюдаются нарушения в обмене тиреоидных гормонов. Однако, чаще всего это не находит своего подтверждения при клиническом исследовании. В настоящее время нет четко разработанных рекомендаций по проведению заместительной гормональной терапии у данной категории больных. При этом, в зависимости от результатов проведенных исследований, рекомендуется как назначение препаратов, так и воздержание от их назначения. Существует опасение, что неуместная терапия тиреоидными гормонами может привести к избыточному распаду белка, так как низкая функция щитовидной железы в этой ситуации направлена на сбережение азота [2].

Цель работы: оценить тиреоидный статус у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Материалы и методы. Исследования проведены в ООО «Центр Диализа Астрахань», в нефрологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». В исследование были включены 62 больных: основную группу (ОГ) составили 42 пациента с тХПН, получающих лечение ПГД, группу контроля (КГ) составили 20 больных ХПН без ПГД. Средний возраст больных в основной группе составил 43,5±10,0 года, из них женщин – 59,5%, мужчин – 40,5%, в группе контроля 49,4±10,3 года, из них женщин – 47,0%, мужчин – 53,0%.

Для биохимического исследования уровня тиреоидных гормонов проводился забор крови из кубитальной вены в основной группе перед началом сеанса гемодиализа, в контрольной группе – до приема препаратов. Определение уровня сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ), свободного, общего трийодтиронина (Т3), свободного, общего тироксина (Т4) проводилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Полученные результаты представлены на рисунке 1-3.

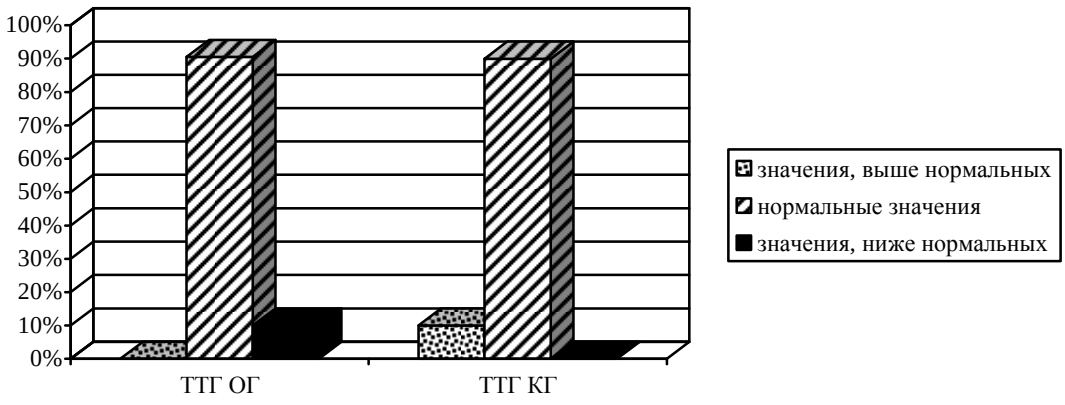


Рис. 1. Уровень ТТГ у больных с ХПН в основной и контрольной группах

По данным рисунка 1, уровень ТТГ находился в пределах нормы у 90,5% пациентов в основной группе и 90,0% случаев в группе контроля. Лишь в 9,5% случаев уровень ТТГ был ниже нормы в основной группе (минимальное значение составило 0,1 мкМЕ/мл), в 10,0% случаев выше нормы в группе контроля (максимальное значение составило 6,3 мкМЕ/мл).

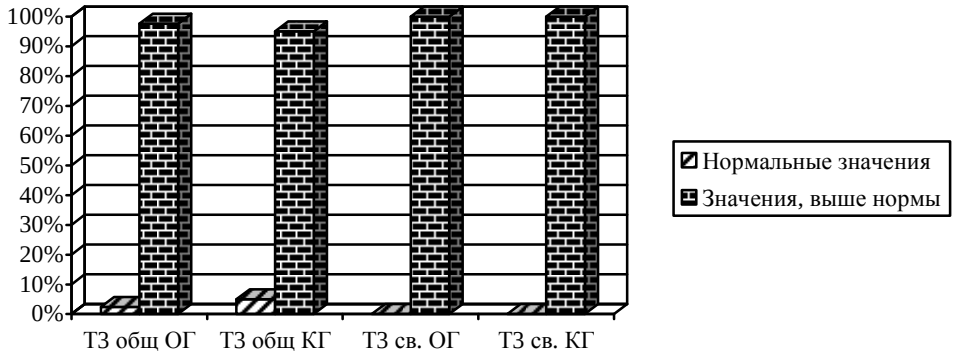


Рис. 2. Уровень общего и свободного Т3 у больных с ХПН в основной и контрольной группах

Как видно из рисунка 2, уровень общего и свободного Т3 в основной и контрольной группах превышал норму: повышенные значения общего Т3 в основной группе составили 97,6%, в группе контроля 95,0% (максимальное значение Т3 общего 4,4 нг/мл в основной группе, 4,8 нг/мл в группе контроля). Нормальные значения Т3 общего встречались в 2,2% случаев в основной группе, в 5,0% случаев в контрольной группе. При изучении уровня свободного Т3 было выявлено его повышение в 100% случаев, как в основной группе (максимальные значения составили 10,5 пг/мл), так и в контрольной (максимально до 9,1 пг/мл) группах.

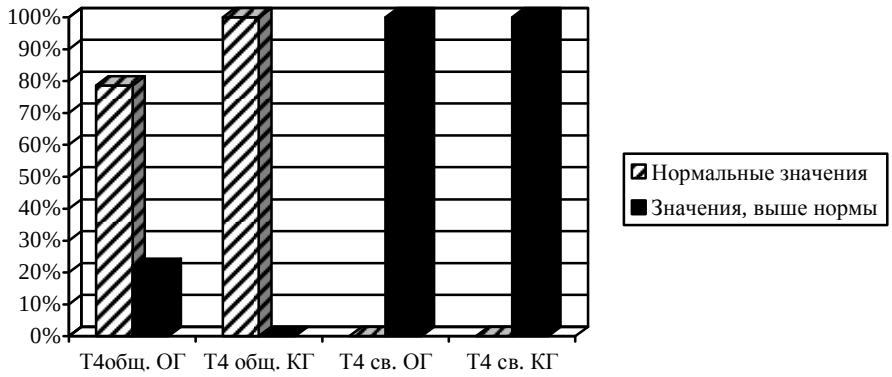


Рис. 3. Уровень общего и свободного Т4 у больных с ХПН в основной и контрольной группах

Как видно из рисунка 3, уровень общего Т4 в 78,6% случаев имел нормальные значения в основной группе, 21,4% приходились на повышенный уровень общего Т4 от 161,2 до 274,7 нмоль/л. В группе контроля

были отмечены 100% нормальные значения уровня общего Т4. Что касается уровня свободного Т4 в основной и контрольной группах выявлено 100% повышение: с 28,6 до 51,2 пмоль/л в основной группе и с 25,9 до 45,5 пмоль/л в группе контроля.

Таблица 1

Варианты СЭП у больных с ХПН

Варианты СЭП	Основная группа	Группа контроля
тип 3 – «синдром высокого Т4»: Т3общ+, Т3св+, Т4св+	66,7%	80,0%
тип 3 – «синдром высокого Т4»: Т3св+, Т4св+	2,2%	5,0%
тип 3 – «синдром высокого Т4»: Т3общ+, Т3св+, Т4общ, Т4св+	17,8%	–
тип 3 – «синдром высокого Т4»: Т3св+, Т4общ+, Т4св+	4,4%	–
тип 4 – «синдром низкого ТТГ»: Т3общ+, Т3св+, Т4св+,ТТГ-	8,9%	–
тип 5 – «синдром высокого ТТГ»: Т3общ+, Т3св+, Т4св+, ТТГ+	–	15,0%

Примечание: + повышенное значение тиреоидного гормона; - пониженное значение тиреоидного гормона

В таблице 1, представлены различные варианты СЭП, встречающиеся у больных с хронической почечной недостаточностью. 66,7% больных в основной группе имели сочетание повышенного уровня общего Т3, свободного Т3, свободного Т4. Подобные изменения встречались у 80,0% в группе контроля. У 2,2% больных в основной группе и у 5,0% в группе контроля были повышены свободный Т3 и Т4. В основной группе обнаружились следующие сочетания повышения уровня тиреоидных гормонов: у 17,8% больных были повышены общий, свободный Т3, Т4, 8,9% имели повышенный уровень общего, свободного Т3, свободного Т4, пониженный ТТГ, у 4,4% больных обнаружено повышение свободного Т3, общего и свободного Т4. В группе контроля у 15,0% больных выявлено повышение общего, свободного Т3, свободного Т4, ТТГ.

Таким образом, 91,1% больных в основной группе и 85,0% в группе контроля имели «синдром высокого Т4», «синдром низкого ТТГ» был выявлен у 8,9% больных в основной группе, «синдром высокого ТТГ» у 15,0% больных в группе контроля.

Обсуждение. Изменения уровня тиреоидных гормонов у больных с ХПН были нами интерпретированы как синдром эутиреоидной патологии (СЭП).

Согласно существующим на сегодняшний день подходам к регламентации основных патогенетических вариантов СЭП, выделяют следующие его типы [5, 6]:

– тип 1 – «синдром низкого Т3»;
– тип 2 – «синдром низкого Т4»;
– тип 3 – «синдром высокого Т4»;
– тип 4 – «синдром низкого ТТГ»;
– тип 5 – «синдром высокого ТТГ».

В нашем случае были выявлены следующие варианты СЭП: «синдром высокого Т4», «синдром низкого ТТГ», «синдром высокого ТТГ».

«Синдром высокого Т4»: уровень общего Т3 и свободного Т4 – в пределах нормы, уровень свободного Т3 – на нижней границе нормы или снижен в связи с различными соматическими заболеваниями. Также у пациентов, получающих гепаринотерапию, может быть выявлен неадекватно высокий уровень свободного Т4. Это является следствием образования во время хранения или инкубации образцов сыворотки неэтерифицированных жирных кислот, которые вытесняют Т4 из связи с ТСГ (тироксин-связывающий глобулин). Вызванное лекарственными препаратами нарушение абсорбции Т4, усиление его клиренса и метаболизации требует увеличения необходимой заместительной дозы L-тироксина у пациентов с гипотиреозом [4, 5, 6].

«Синдром низкого ТТГ». У этой категории больных установлены реципрокные взаимоотношения между уровнем в крови ТТГ и кортизола. Есть основания полагать, что угнетающее действие кортизола на секрецию ТТГ при остром стрессе, который сопровождает вышеперечисленные состояния и является одним из основных механизмов, обусловливающих развитие СЭП типа 4. Правда, развитие этого синдрома возможно и при обострении хронических воспалительных заболеваний. В данном случае снижение ТТГ, вероятно, происходит за счет блокады секреции ТТГ воспалительными цитокинами [6].

«Синдром высокого ТТГ» – самый редкий вариант отклонений в тиреоидном статусе. В некоторых случаях (например, при гнойно-воспалительных заболеваниях) этот тип сменяет «синдром низкого ТТГ», что можно рассматривать как восстановительную гиперреактивность гипофиза. За кратковременным транзиторным увеличением ТТГ, как правило, постепенно следует полная нормализация параметров тиреоидного статуса [4].

Выводы.

1. Наиболее часто у больных с терминальной почечной недостаточностью встречается «Синдром высокого Т4» (у 91,1% больных в основной группе и 85,0% в группе контроля), «Синдром низкого ТТГ» встречается у 8,9% больных в основной группе, «Синдром высокого ТТГ» – у 15,0% больных в группе контроля.

2. У больных ХПН на ПГД и больных ХПН без лечения ПГД достоверных различий по частоте «Синдрома высокого Т4» не было выявлено (p<0,24).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Браверман Л.И. Болезни щитовидной железы. – М.: Медицина, 2000. – 360с.
2. Денисова Л.Ю., Шило В.Ю., Даугирдас Д.Т. [и др.]. Специфические проблемы, наблюдающиеся у диализных пациентов. Руководство по диализу. Третье издание. – М.: Центр Диализа, Тверь, 2003. – 744 с.
3. Мадянов И.В., Кичигин В.А., Кублов А.А. [и др.]. Функциональные нарушения тиреоидного статуса в практике врача / Информационно-методическое письмо. – Чебоксары, 2004. – 90 с.
4. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001 – 360 с.
5. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клин. мед. – 2000. – № 9. – 248 с.
6. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sicksyndrome) // Пробл. эндокринол. – 2001. – № 6. – 520 с.

Иноземцева Маргарита Петровна, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Иноземцев Петр Васильевич, главный врач ООО «Центр Диализа Астрахань», ул. Кубанская, 1, тел. (8512) 50-23-80

Панова Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 618.3-06-002:616.155.33

© А.М. Кадыков, Х.М. Галимзянов, Н.И. Аношкина, 2011

А.М. Кадыков[1], Х.М. Галимзянов[1], Н.И. Аношкина[2]

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ И НЕЙТРОФИЛОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]МУЗ «Клинический родильный дом», г. Астрахань, Россия

В моноцитах и нейтрофилах беременных с высоким риском развития инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО) определяли следующие ферменты: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), НАД- и НАДФ-диафоразы (НАД, НАДФ), альфанафтилацетатэстеразы (АЭ) и альфанафтилбутиратэстеразы (БЭ). У беременных с высоким риском развития ИВО наблюдалось угнетение активности СДГ и ЛДГ в моноцитах и нейтрофилах. В моноцитах угнеталась активность Г-6-ФДГ, АЭ и БЭ, тогда как в нейтрофилах активность этих ферментов повышалась. Отмечалось изменение качественной активности обоих типов иммунокомпетентных клеток: все клетки классифицировались как высшая степень активности («в»).

Ключевые слова: *беременные, моноциты, нейтрофилы, ферментативная активность.*

A.M. Kadyikov, H.M. Galimzyanov, N.I. Anoshkina

METABOLIC ACTIVITY OF MONOCYTES AND NEUTROPHILS IN PREGNANT WOMEN WITH HIGH RISK OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY COMPLICATIONS DEVELOPMENT

Enzymes SHG, LHG, G-6-PhHG, NAD-and NADPh of diaphorase, α-naphtilazetat- and α-naphtilbutirate-esterase were defined in the neutrophiles and monocytes of the pregnant women with high risk of development of infectious-inflammatory complications. There was discovered concordant reaction of neutrophiles and monocytes in the pregnant women with high risk of development of infectious-inflammatory complications in relation to activity of Crebs cycles and anaerobic glicolysis expressed in oppression of the mentioned processes. In relation to activity of pentoso-phosphate shunt and lysosomal enzymes in neutrophils and monocytes of the pregnant women with high risk of development of infectious-inflammatory complications discordant reaction of neutrophiles and monocytes was seen, in all cases the oppression of neutrophiles and stress of monocytes chains were found out. Changes of qualitative activity of both types of immunocompetent cells were noted in the pregnant women with high risk of development of infectious-inflammatory complications: all the cells were classified as the highest degree of activity (b).

Key words: *pregnant women, neutrophils, monocytes, enzyme activity.*

Инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО) послеродового периода не имеют тенденции к снижению и занимают одно из первых мест в структуре материнской заболеваемости и смертности [2]. Это связано как с ростом частоты оперативного родоразрешения на современном этапе, так и с ростом воспалительных заболеваний мочеполового тракта, возникающих на фоне инфекций, передаваемых половым путем [6]. Согласно данным мировой научной литературы, частота воспалительных заболеваний пуэрперия в последнее десятилетие остается на высоком уровне и составляет в среднем от 2-10% в общей популяции родильниц, в группах высокого риска достигает 22-85%, а при сочетании нескольких инфекционных факторов – 91%. Уровень материнской смертности от генерализованных форм ИВО занимает 2-4 место, тем самым имеет большое медицинское и социально-демографическое значение [5].

К интегральной оценке нейтрофилов и макрофагов с позиций клеточной реактивности, физиологии и патологии гомеостаза прибегали нечасто [9]. В последнее время все большее число исследователей приходит к мнению о целесообразности комплексного изучения микро- и макрофагов [1, 3].

Цель работы: исследование функциональной активности моноцитов и нейтрофилов у беременных с высоким риском развития ИВО.

Материалы и методы. На базе МУЗ «Клинический родильный дом» г. Астрахани было обследовано 40 беременных женщин с высоким риском развития ИВО. Контрольную группу составили 45 здоровых беременных. Пациенткам обеих групп проводилось общеклиническое обследование и цитохимическое исследование ферментативной активности нейтрофилов в мазке из цельной крови. Выделение моноцитов проводили по методике И.С. Фрейдлин [7], а активность метаболических ферментов определяли по методике Р.П. Нарциссова [4]: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), отражающий цикл Кребса; лактатдегидрогеназы (ЛДГ), выполняющий ключевую роль в анаэробном гликолизе; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), свидетельствующий об активности пентозо-фосфатного шунта и НАД- и НАДФ-диафораз (НАД, НАДФ). Активность альфанафтилацетатэстеразы (АЭ) и альфанафтилбутиратэстеразы (БЭ) определяли по методу Вачштейна-Вольфа [8].

Оценку результатов цитохимических реакций проводили полуколичественным методом Kaplow. В основе этого метода лежит распределение всех клеточных элементов по группам в зависимости от интенсивности окраски и количества выявляемого в клетке цитохимически активного вещества. К нулевой группе относили клетки без гранул. В первую группу включали клетки низкой степени активности, содержащие единичные гранулы, или же клетки, в которых площадь окраски занимала до 25% цитоплазмы (степень «а»). Ко второй группе относили клетки средней степени активности, то есть те, цитоплазма которых была заполнена гранулами на 30-70% (степень «б»). К третьей группе относили клетки высокой степени активности, то есть заполненные гранулами на 70-100%. Для определения среднего цитохимического показателя (СЦП) в мазке подсчитывали 100 клеток (нейтрофилов или моноцитов, в зависимости от вида мазка). При этом число клеток каждой из степеней умножали на номер степени, то есть СЦП определяли по формуле: СЦП=а+2б+3в. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере в пакете программ «Statistic».

Результаты и обсуждение. В нейтрофилах беременных с высоким риском развития ИВО наблюдалось снижение активности СДГ ($СЦП_{СДГ}$=66,0±33,03; $p<0,05$) и ЛДГ ($СЦП_{ЛДГ}$=33,33±9,03; $p<0,05$) при повышении активности Г-6-ФДГ ($СЦП_{Г\text{-}6\text{-}ФДГ}$= 47,4±9,06; $p<0,05$). При этом качественный состав реагирующих клеток был представлен исключительно клетками высокой степени активности (степень «в»).

В нейтрофилах беременных с высоким риском развития осложнений активность всех трех метаболических ферментов была резко снижена по сравнению с таковыми у здоровых беременных. Наибольшее снижение активности наблюдалось в отношении СДГ ($СЦП_{СДГ}$=6,0±1,01; $p<0,05$), наименьшее – в отношении Г-6-ФДГ ($СЦП_{Г\text{-}6\text{-}ФДГ}$=16,14±3,02; $p<0,05$). Анализ качественного состава клеток показал, что все реагирующие клетки были высшей (степень «в») степени активности. Средний цитохимический показатель активности НАД и НАДФ-диафораз беременных группы высокого риска не отличался от такового в контрольной группе как в моноцитах, так и в нейтрофилах. Все реагирующие клетки классифицировались как клетки высокой степени активности «в».

В моноцитах группы беременных высокого риска эстеразная активность превышала показатели у здоровых беременных ($СЦП_{АЭ}$=72,25±2,01, $p<0,05$; $СЦП_{БЭ}$=94,02±0,02; $p<0,05$). Эстеразная активность в нейтрофилах беременных с ИВО была резко угнетена ($СЦП_{АЭ}$=6,75±2,01; $p<0,05$ $СЦП_{БЭ}$=24,90±2,02; $p<0,05$). Все клетки реагировали по высшему типу реакции.

Выводы.

1. У беременных с высоким риском развития ИВО наблюдалась конкордантная реакция моноцитов и нейтрофилов в отношении активности цикла Кребса и анаэробного гликолиза, выражавшаяся в угнетении данных процессов.

2. В отношении активности пентозо-фосфатного шунта и лизосомальных ферментов в моноцитах и нейтрофилах беременных с высоким риском развития ИВО наблюдалась дискордантная реакция моноцитов и нейтрофилов, причем, во всех случаях отмечалось напряжение моноцитарного и угнетение нейтрофильного звеньев.

3. У беременных с высоким риском развития ИВО отмечалось изменение качественной активности обоих типов иммунокомпетентных клеток: все клетки классифицировались как клетки высокой степени активности («в»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белокриницкая Т.Е, Витковский Ю.А. Состояние защитных систем и их коррекция при эндометритах после родов и кесарева сечениях – Чита: «Поиск», 2009. – 103 с.
2. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. – Москва: МЕДпресс, 2001. – 288 с.
3. Минякина Г.Н., Верович И.В. Клинико-гематологическое значение системы микро-макрофагов при острой нейтропении у беременных. – М.: Аэрограф-медиа, 2001. – 182 с.
4. Нарциссов Р. П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ человека // Арх. Анат. 1969. – № 5. – С. 55-91.
5. Орджоникидзе Н.Н., Басиладзе Е.Н. Современные направления в диагностике, профилактике и лечении послеродовой инфекции. // Ж. Российского общества акушеров-гинекологов – 2005. – № 4. – С. 18-20
6. Панкратов С.Б., Селихова М.С., Пайль А.В. Пути сохранения репродуктивного здоровья женщин. // Сборник научно-практических работ Южного окружного медицинского центра, выпуск 2, Ростов-на-Дону, 2006. – С. 116-118.
7. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы (Т.3; Т.4; Т.5). – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
8. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия – М., 1983. – 319 с.
9. Чуприненко Л.М., Славинский А.А. Активность миелопероксидазы в нейтрофилах крови у больных железодифицитной анемией // Сборник трудов юбилейной научной конференции КГМУ и сессии центра РАМН, посвященной 70-летию КГМУ, Том 1, Курск, 2005. – С. 149-150.

Кадыков Александр Михайлович, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Аношкина Надежда Ивановна, врач акушер-гинеколог, заведующая I обсервационным родильным отделением МУЗ «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, 82.

УДК 613.632:616.71-007.234-057:66[577.12:611.018.4]-092.9

© Ф.Х. Камилов, Т.И. Ганеев, Е.Р. Фаршатова, Н.С. Стрелков, 2011

Ф.Х. Камилов[1], Т.И. Ганеев[1], Е.Р. Фаршатова[1], Н.С. Стрелков[2]

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО ВИТАМИННОГО ПРЕПАРАТА И НАНОДИСПЕРСНОЙ КАЛЬЦИЕВОЙ СОЛИ ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОБМЕН КОСТНОЙ ТКАНИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ДИХЛОРЭТАНОМ

[1]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа
[2]ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Ижевск

Двухмесячная ежедневная интоксикация дихлорэтаном в низких концентрациях (суммарная доза 0,1 $ЛД_{50}$) 96 половозрелых белых крыс приводит к интенсификации катаболизма в костной ткани, усилению процессов резорбции, нарушению фосфорно-кальциевого обмена, обусловленных развитием окислительного стресса. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности терапии антиоксидантным витаминным препаратом и его комбинации с нанодисперсной аморфной формой кальция глюконата.

***Ключевые слова**: костная ткань, метаболизм, дихлорэтан, триовит.*

F.N. Kamilov, T.I. Ganeev, E.R. Farshatova, N.S. Strelkov

THE INFLUENCE OF ANTIOXIDANT VITAMIN PREPARATION AND NANODYSPERSIVE CALCIUM SALT OF GLUCONE ACID FOR EXCHANGE OF BONY TISSUE OF LOWER JAW IN RATS WITH CHRONIC INTOXICATION BY DICHLORETHANE

Two-month daily intoxication by dichlorethane in low concentration (total dose 0,1 LD50) 96 sexually mature white rats may lead to intensification of catabolism in bony tissue, process resorbtion intensification, phosphorus calcium disturbance, abnormalities exchange bone tissue to be conditioned by progress of oxidation stress with accumulation of products lipoperoxidation, reduction antioxidant enzymes activity. The obtained results may indicate the effectiveness of therapy by antioxidant vitamins preparation and its combination with nanodispersed amorphous forms of calcium gluconate.

Key words: *bony tissue, metabolism, dichlorethane, tryovit.*

Длительный производственный контакт с хлорпроизводными низкомолекулярных алифатических углеводородов (хлорвинил, хлорпропан, хлорпропен, дихлорэтан, дихлорпропан, эпихлоргидрин и др.) вызывает у работников химического предприятия нарушения фосфорно-кальциевого обмена и снижение минеральной плотности костной ткани [3]. Остеопения и остеопороз у этой группы рабочих выявляется в 1,5-2раза чаще во всех возрастных группах, чем у работников других профессий этого же предприятия. Среди факторов риска развития остеопороза особое внимание привлекает низкое потребление населением России продуктов, содержащих кальций. Недостаточное поступление кальция в организм отмечается у 50-70% населения [9]. Одним из основных способов профилактики данной патологии является адекватное обеспечение организма кальцием и повышение его биодоступности [6, 7]. С целью повышения биодоступности кальция разработана нанодисперсная аморфная форма кальция глюконата (кальций-МАГ), показавшая хорошую биохимическую совместимость, терапевтическую эффективность при лечении заболеваний, связанных с нарушением обмена кальция [4].

У пациентов с остеопорозом в более чем 40% случаев выявляется пародонтит, в то время как у лиц с физиологической плотностью костной ткани – лишь в 12,5% [1]. У пациентов с заболеваниями пародонта, приводящими к выпадению зубов, выявляются низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ), и по мере снижения МПКТ нарастает тяжесть поражения пародонта [10].

Цель работы: оценить эффективность совместного применения витаминного антиоксидантного препарата и кальций-МАГа на обмен костной ткани нижней челюсти у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном в малых дозах.

Материал и методы Хроническую интоксикацию 96 половозрелых белых крыс, находившихся в условиях виварного питания с достаточным поступлением минеральных веществ и белка, осуществляли ежедневным введением дихлорэтана (ДХЭ) в оливковом масле внутрижелудочно в течение двух месяцев в конечной суммарной дозе 50 мг/кг (0,1 $ЛД_{50}$). Животные были разделены на 5 групп. Первую группу составили контрольные, крысы 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп были подвергнуты интоксикации ДХЭ. Кроме того, животные третьей группы получали внутрижелудочно в течение последнего месяца эксперимента кальций-МАГ, четвертой-витаминный препарат «Триовит», пятой группы – триовит и кальций-МАГ одновременно. Кальций-МАГ вводили в виде суспензии в оливковом масле из расчета 253 мг/кг массы, триовит также в виде суспензии в 2% растворе крахмала в дозе 50мг/кг.. В гомогенате костной ткани нижней челюсти исследовали содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (реагенты «ТБК-Агат» ООО «АГАТ-МЕД», Россия), содержание белковосвязанного (БСО) и свободного (СО) оксипролина по [8], активность супероксиддисмутазы (реагенты «RANSOD» фирмы Randox Ltd.), глутатионпероксидазы (реагенты «RAN-GPO» фирмы Randox Ltd.) и каталазы по [5]. В плазме крови определяли содержание кальция и фосфора (наборы ЗАО «Вектор-Бест»), ионизированного кальция (Ca^{2+}) (Frensenius Ionometr – 2, Германия), С-концевых телопептидов коллагена I типа («Serum β-Cross Laps ELISA», Дания), активность костной щелочной фосфатазы («Metra BAF EIA Kit» фирмы «Quidel Corporation»), содержание тестостерона («RIA Testosterone direct», Франция), эстрадиола («RIA Estradiol», Франция), паратгормона (RIA PTH, Франция) и кортизола (IMMUNOTECH CORTISOL RIA Kit, Чехия). Статистическую обработку осуществляли, используя пакет программ Statistica 6,0 Stat Soft (США), с определением медианы (Me) и процентелей [25%, 75%], достоверность групповых различий средних величин – по U критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. У животных, получавших в течение в двух месяцев ДХЭ, наблюдается значимое снижение содержания общего и ионизированного кальция и фосфора в плазме крови (табл. 1). Дефицит Са и Р в крови способствует усилению резорбции костной ткани, подавлению функции остеобластов и ограничению костной минерализации [8]. У животных, подвергнутых воздействию ДХЭ, более двух раз повышается уровень С-телопептидов коллагена, свидетельствующего об интенсификации процессов резорбции в костной ткани, в то время как активность костной изоформы щелочной фосфатазы, характеризующей течение остеогенеза, повышается менее выражено. Хроническая интоксикация ДХЭ вызывает у животных в кости нижней челюсти увеличение содержания продукта деградации коллагена – СО и снижение БСО, свидетельствуя об уменьшении основного белка органического матрикса костной ткани.

Таблица 1

Влияние Кальций-Маг, триовита и их комбинации на содержание кальция и фосфора, уровень маркеров костного ремоделирования в плазме крови крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном, Me [25%, 75%]

Показатели	Группа животных				
	Контроль, n=16	ДХЭ 0,1 $ЛД_{50}$, n=16	ДХЭ+Кальций-МАГ, n=16	ДХЭ+триовит, n=16	ДХЭ+Кальций-МАГ+триовит, n=16
Ca общий, ммоль/л	2,2 [1,9; 2,3]	1,9 [1,8; 2,2] P=0,0206	2,0 [2,0; 2,2] P=0,0348	2,0 [1,7; 2,1] P=0,0479	2,2 [2,0; 2,4] P=0,3489; P_1=0,0342
Ca^{2+}, ммоль/л	1,03 [0,89; 1,1]	0,84 [0,80; 0,90] P=0,0372	0,90 [0,82; 0,91] P=0,0864; P_1=0,0302	0,90 [0,85; 0,99] P=0,0775; P_1=0,0363	1,05 [0,93; 1,12] P=0,7451; P_1=0,0296
P, ммоль/л	1,25 [1,19; 1,35]	0,79 [0,54; 2,11] P=0,0441	1,19 [1,08; 1,30] P=0,3559; P_1=0,0034	1,08 [1,02; 1,19] P=0,6630; P_1=0,0416	1,19 [1,03; 1,19] P=0,5416; P_1=0,0028
β-Cross Laps, нг/мл	1,6 [1,1; 2,1]	3,6 [3,0; 5,3] P=0,00006	2,4 [1,2; 4,0] P=0,2647; P_1=0,0082	2,3 [2,0; 2,6] P=0,0531; P_1=0,0058	2,0 [1,3; 3,1] P=0,2405; P_1=0,0008
КЩФ, МЕ/л	45 [37,5; 50,0]	59,7 [55,0; 80,5] P=0,0487	67,5 [44,5; 80,5] P=0,0066; P_1=0,0373	49,5 [39,3; 56,8] P=0,7919; P_1=0,0011	68,1 [60,0; 76,3] P=0,0051; P_1=0,0394
СО, мкмоль/г костной ткани	0,98 [0,86; 1,18]	1,49 [1,46; 1,80] P=0,0007	1,26 [1,24; 1,40] P=0,0207; P_1=0,0406	1,26 [1,12; 1,44] P=0,0357; P_1=0,0473	0,90 [0,76; 1,14] P=0,1368; P_1=0,0005
БСО, мкмоль/г костной ткани	0,20 [0,19; 0,20]	0,13 [0,09; 0,15] P=0,0133	0,16 [0,15; 0,18] P=0,0497	0,18 [0,17; 0,20] P=0,4642; P_1=0,0384	0,18 [0,16; 0,21] P=0,5741; P_1=0,0315

Примечание: КЩФ – костная щелочная фосфатаза, СО - свободный оксипролин, БСО – белковосвязанный оксипролин, Р – различия с группой контроля, P_1 – с группой, получавшей ДХЭ.

Лечение животных, экспонированных ДХЭ, нанодисперсной аморфной солью кальция глюконовой кислоты, триовитом и их комбинацией приводит к повышению содержания в плазме крови уровня Ca и P, снижению содержания С-телопептидов, и свободного оксипролина, свидетельствуя об ограничении резорбтивных и катаболических процессов в костной ткани и оптимизации фосфорно-кальциевого обмена. При этом наиболее выраженный терапевтический эффект обнаруживается при совместном применении кальций-МАГ и антиоксидантного витаминного комплекса, содержащего витамины Е, С, β-каротин, дрожжи и селен.

С целью характеристики состояния оксидативного баланса в гомогенате кости нижней челюсти определяли содержание ТБК-реагирующих продуктов и активность основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы (табл. 2).

Таблица 2

Содержание продуктов липопероксидации и активность антиоксидантных энзимов в костной ткани нижней челюсти крыс при интоксикации ДХЭ и терапии кальций-МАГ и триовитом, Me [25%, 75%]

Показатели	Группа животных				
	Контроль, n=16	ДХЭ 0,1 $ЛД_{50}$, n=16	ДХЭ+Кальций-МАГ, n=16	ДХЭ+триовит, n=16	ДХЭ+ триовит+ Кальций-МАГ, n=16
ТБК-активные продукты, нмоль/г ткани	2,71 [2,56; 2,77]	4,21 [4,10; 4,26] P=0,0007	4,05 [3,85; 4,15] P=0,0013; P_1=0,1745	3,25 [3,15; 3,28] P=0,0118; P_1=0,0232	3,10 [2,90; 3,26] P=0,0243; P_1=0,0016
СОД, Е/мг белка	69,5 [68,0; 71,1]	40,0 [38,0; 51,0] P=0,0007	42,6 [39,4; 45,5] P=0,0009; P_1=0,4305	54,8 [54,0; 60,2] P=0,0011; P_1=0,0084	59,3 [58,2; 62,4] P=0,1938; P_1=0,0016
ГП, Е/мг белка	461 [454; 467]	231 [184,0; 264,0] P=0,0006	263 [320,0; 405,0] P=0,0123; P_1=0,2023	392 [362,0; 404,0] P=0,0382; P_1=0,0025	442 [420,0; 447,0] P=0,4288; P_1=0,0009
Каталаза, мкмоль/мг белка	7,42 [7,27; 7,85]	4,11 [4,07; 4,40] P=0,0005	5,06 [5,02; 5,38] P=0,0027; P_1=0,0342	6,68 [6,10; 6,90] P=0,0176; P_1=0,0043	6,74 [6,57; 7,52] P=0,0647; P_1=0,0015

Примечание: СОД – супероксиддисмутаза, ГП – глутатионпероксидаза, Р – различия с группой контроля, P_1 – с группой, получавших ДХЭ.

У подопытных животных при хронической интоксикации резко увеличивается в костной ткани уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активность СОД, ГП и каталазы при этом существенно снижается. Межтрабекулярное пространство губчатой кости содержит значительное количество клеток моноцитарно-макрофагальной системы, чувствительно реагирующей на воздействие химических соединений и принимающей активнейшее участие в процессах их детоксикации. При интоксикации ДХЭ происходит усиленное образование активных форм кислорода с интенсификацией свободно-радикальных процессов. Ряд активных форм кислорода легко преодолевает биомембраны и воздействует на окружающую костную ткань, обладающей низкой антиоксидантной защитой и являющейся высокочувствительной к действию окислительного стресса [2].

Введение крысам кальций-МАГ не оказывает заметного влияния на интенсивность ПОЛ, хотя и позитивно сказывается на активности каталазы. Применение триовита и комплекса триовита с кальций-МАГ статистически значимо подавляет процессы липопероксидации и повышает активность антиоксидантных ферментов.

Заключение. Хроническая интоксикация дихлорэтаном в низких дозах приводит в костной ткани нижней челюсти экспериментальных животных к интенсификации катаболизма с усилением процессов резорбции и нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Ведущим механизмом дезинтеграции метаболизма костной ткани является активация процессов ПОЛ на фоне недостаточности антиокислительной защиты. Данный факт подтверждается эффективностью терапии путем введения антиоксидантного витаминного препарата и его комбинации с нанодисперсной аморфной формой кальция глюконата. Полученные результаты являются экспериментальной базой для использования антиоксидантных витаминных комплексов в сочетании с препаратами кальция для профилактики и лечения остеопенического синдрома и парадонтитов у работников химических предприятий, имеющих производственный контакт с хлорорганическими поллютантами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов С.Д., Верткин А.Л., Плескановская Н.В. [и др.]. Особенности парадонтального статуса пациентов с потерей минеральной плотности костной ткани периферического скелета // Стоматология. – 2008, – № 2. – С. 61-65.
2. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. – Киев : Марион, 2006. – 160 с.
3. Камилов Ф.Х., Меньшикова И.А., Нурлыгаянов Р.З., Рамазанова Л.М. Состояние минеральной плотности костной ткани у рабочих химического производства // Мед. вестник Башкортостана. – 2007. – № 1. – С. 78-82.
4. Коныгин Г.Н., Стрелков Н.С., Рыбин Д.С. [и др.]. Механоактивированные аморфные и аморфно-кристаллические кальциевые соли глюконовой кислоты, композиции, способы получения, фармацевтические препараты и способ лечения на их основе: пат. 2373185 Рос. Федерации. № 2007127937104; заявл. 20.07.07; опубл. 22.11.09 – 20 с.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
6. Риггз Б.Л., Мельтон III Л.Дж. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. – М. – Спб : ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000, – 323 с.
7. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Достижения и перспективы в лечении остеопороза // Профилактическая медицина. – 2009. – Т. 12, № 6. – С. 21-26.
8. Шараев П.Н., Пишков В.Н., Зубарев Д.Н. [и др.]. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани. – Ижевск, 1990. – С. 3-10.
9. Шилин Д.Е., Шилин А.Д., Адамян Л.В. Существует ли у населения России связь между риском переломов по шкале FRAX (ВОЗ, 2008) и потребление кальция? // Остеопроз и остеопатии. – 2010. – № 1 (приложение). – С. 53.
10. Horner K., Devein Y., Alsop S.W. [et al.]. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis // Brit. J. Radiol. – 1996. – Vol. 69. – P. 1019-1025.

Камилов Феликс Хусаинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической и биоорганической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71, e-mail: bro-raops@yandex.ru

Ганеев Тимур Ирекович, аспирант кафедры биологической и биоорганической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71

Фаршатова Екатерина Рафаелевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. 8-917-34-35-350, e-mail: kotenochekk1@rambler.ru

Стрелков Николай Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 426034 г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

УДК 611.146.2:612.67
© Э.С. Кафаров, 2011

Э.С. Кафаров

ИНТРАМУРАЛЬНОЕ СОСУДИСТОЕ РУСЛО ПОЧЕЧНЫХ ВЕН ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Исследовано 106 препаратов почечных вен, полученных от трупов людей обоего пола в возрасте от 21 года до 95 лет. Для выявления микрососудов стенок почечных вен использовался гистологический метод импрегнации по Кари. В наружной и средней оболочках почечных вен измеряли количество сосудов на единицу площади венозной стенки. Исследования показали, что пожилой и старческие возрасты характеризуются инволютивными изменениями в системе микроциркуляции стенок почечных вен, что проявляется уменьшением плотности капиллярных сетей, как в наружной, так и в средней ее оболочках. Уменьшается количество капилляров на единицу площади стенки почечных вен, в результате чего образуются бессосудистые зоны.
Ключевые слова: *почки, вены, микрососуды.*

E.S. Kafarov

INTRAMURAL VASCULAR MOUTH OF HUMAN RENAL VEINS IN THE SENILITY PROCESS

106 preparations of renal veins taken from human cadavers of both sex at age from 21 to 95 were studied. To find out the microvessels of renal veins walls there were used the histological method of impregnation according to Karri. In the external and middle membranes of renal veins the number of vessels was measured according to the unit of squire of the venous wall. The investigation showed that the adult and senile age may be characterized by involutive changes in the system of microcirculatory walls of renal veins, the fact may be seen in decrease of density of the capillary nets in the external and middle membranes. The decrease of capillary number in the renal veins walls give the result of formation of non-vascular zones.
Key words: *kidney, veins, microvessels.*

Используемый нами комплексный подход в изучении почечных вен, с целью создания о них целостного морфо-функционального представления, вызвал необходимость знакомства с литературой об их кровоснабжении [1, 6]. Так, возрастным особенностям кровоснабжения стенки почечных вен посвящены работы многих отечественных и зарубежных авторов [2, 7]. И не менее важным на сегодняшнее время является знание особенностей микроциркуляции стенок почечных вен для таких областей медицины как шунтовая хирургия, трансплантология [3, 4, 8, 9].

Цель исследования: выявить особенности возрастных изменений микрососудов стенок экстраорганных отделов почечных вен.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили 106 препаратов почечных вен, полученных из бюро судебно-медицинской экспертизы г. Астрахани от трупов людей обоего пола, погибших от травм или асфиксии, в возрасте от 21 года до 90 лет. Препараты распределялись в соответствии с периодизацией принятой на Всесоюзной конференции морфологов (Одесса, 1975), приведенной в издании «Основные закономерности роста и развития детей и критерии периодизации» [5].

Для выявления микрососудов стенок почечных вен использовался гистологический метод импрегнации по Кари. Готовые препараты изучали с помощью микроскопа МБИ-1 и бинокулярного микроскопа МБС-1. В наружной и средней оболочках почечных вен измеряли количество сосудов микроциркуляторного русла. Данные морфометрии обрабатывались методами вариационной статистики на персональном компьютере с помощью программ «Excel» (Version 10.2701) и «StatWin» (Ver. 5.1). Все представленные различия количественных показателей сравнительного анализа считались значимыми при $P<0,05$ по критериям Мана-Уитни и Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что сосудистое русло стенок правой и левой почечных вен в первом взрослом (22-30 лет), во втором взрослом (31-40 лет) и в зрелом возрасте (22-60 лет), содержит все присущие ему звенья и представляет единую систему (рис. 1).

Рис. 1. Микропрепарат стенки левой почечной вены.
Женщина 22 года, (Окуляр 15×, объектив 10×)

Так, микрососудистая сеть в стенках почечной вены располагается в наружной и в средней ее оболочках. В наружной оболочке она располагается в поверхностных и глубоких ее слоях. В наружной оболочке ее приносящие артериолы разветвляются по магистральному типу. И после ди - или трихотомического деления они дают начало 6-10 капиллярам. Данные микрососуды, обильно анастомозируя, образуют сеть, плотность которой составляет 67,0±3,3 капилляров на единицу площади венозной стенки. В результате слияния нескольких капилляров формируются венулы. И, наконец, многократное слияние венул приводит к образованию выносящих вен. Сосудистая сеть поверхностных слоев наружной оболочки имеет широкопетлистый характер. Форма петель чаще всего неправильная полигональная или ромбовидная. Структура венозной стенки, ее составляющие компоненты оказывают влияние на ход и направление микрососудов.

Что касается сосудистой сети глубоких слоев наружной оболочки, то в ее образовании принимают участие артериолы и капилляры. Плотность капилляров глубокой сосудистой сети в зрелом возрасте самая высокая, она составляет – (107,0±5,3) капилляров на единицу площади венозной стенки. Выносящие сосуды здесь представлены венулами. Последние имеют самостоятельный от артериол ход. Описываемой сосудистой сети свойственен мелкопетлистый рисунок. Форма петель разнообразная: полигональная, округлая и овальная.

В средней оболочке почечных вен также располагается сосудистая сеть, которая и обеспечивает ее кровоснабжение. Она сформирована в основном артериолами, капиллярами. Количество артериол и венул здесь минимальное. Плотность капилляров для средней оболочки почечных вен составляет – (55,0±2,7) на единицу площади венозной стенки. Для ее петель характерна чаще всего округлая или овальная форма.

В пожилом (61-75 лет) и старческом (75 лет и выше) возрастах в строении интрамурального сосудистого русла почечных вен наблюдается ряд количественных и качественных изменений, которые мы расцениваем как инволютивные.

Так, в стенках почечных вен постепенно происходит разрежение сосудистых петель в наружной и средней ее оболочках. Уменьшается плотность капилляров на единицу площади венозной стенки (рис. 2). В пожилом возрасте она составляет в наружных слоях адвентиции – (52,0±2,6) капилляра, в глубоких слоях наружной оболочки – (85,0±4,2) капилляров и в средней оболочке – (42,0±2,1) капилляров на единицу площади венозной стенки. В старческом возрасте происходит еще большее уменьшение плотности капиллярных сетей, их значения составляют в поверхностных слоях адвентиции – (37,0±1,8) капилляров, в глубоких слоях – (62,0±3,1) капилляров и в средней оболочке – (35,0±1,7) капилляров на единицу площади венозной стенки. Отмечается появление бессосудистых зон. Резкую извилистость приобретает ход артериол и венул. В последних наблюдается чередование суженных участков с расширенными. На стенках венул определяются мешкообразные выпячивания.

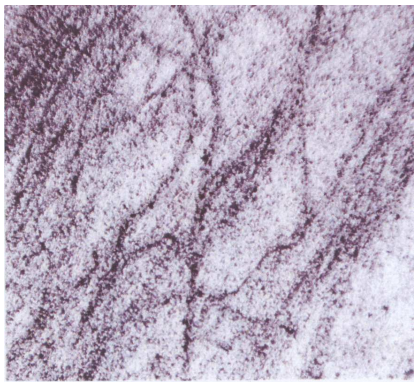


Рис. 2. Микропрепарат стенки правой почечной вены.
Мужчина 73 года, (Окуляр 15×, объектив 10×)
(Импрегнация сосудов по Кари)

Таким образом, как показали результаты исследования, первому и второму взрослым периодам, а также зрелому возрасту соответствует период относительной стабилизации в строении интрамурального сосудистого русла почечных вен. Оно представляет на данном этапе онтогенеза человека сложную единую трехмерную сеть, архитектоника которой определяется глубиной локализации и структурными компонентами венозной стенки. Плотность сосудистой сети в зрелом возрасте составляет – (67,0±3,3) капилляров на единицу площади венозной стенки. В процессе старения в стенках почечных вен происходят инволютивные изменения в системе микроциркуляции, что проявляется уменьшением плотности капиллярных сетей в наружной и средней ее оболочках (42,0±2,1 капилляров на единицу площади венозной стенки) в результате чего образуются бессосудистые зоны. Артериолы и венулы микрососудистой сети стенок почечных вен приобретают резкую извилистость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова Н.Н. Магнито-резонансная томография и ангиография при обследовании живых доноров почки // Материалы конференции «Клиническая трансплантация органов». – М., 2005. – С. 29-31.
2. Гурина О.Ю. Сравнительно-гистологическое и онтогенетическое исследование сосудистого эндотелия // Морфология. – 1992. – № 3. – С. 76-80.
3. Макаренко Н.Ю. Изменчивость строения соединительно-тканного каркаса внутриорганного сосудистого русла почки: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Иркутск, 1990. – 31 с.
4. Мойсюк Я. Г. Хирургические аспекты трансплантации правой почки от живого донора. // Тезисы конференции «Клиническая трансплантация органов». – М., 2007. – С. 160-161.
5. Семенова Л.К. Объективные морфологические критерии возрастной периодизации // Основные закономерности роста и развития детей и критерии периодизации. – Одесса, 1975. – С. 162-163.
6. Хэм А., Кормак Д. Гистология. – М.: Мир, 1983. – Т. 3-4. – 218 с.
7. Чернух А.М. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1984. – 507 с.
8. Шаршаткин А.В., Азаренкова О.В., Мойсюк Я.Г. Анализ отдаленных результатов трансплантации почки от живого родственного донора. // Медицинский альманах. Спецвыпуск. Высокие технологии в медицине. – 2008, Май. – С. 34-36.
9. Moisiuk G. Living-related kidney transplantation the preffered solution for organ shortage in Russia. // Transplant Int. – 2007. –Vol. 20, Suppl. 2. – P. 201.

Кафаров Эдгар Сабирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, (8512) 52-53-21, e-mail: Edgar-kafaroff@yandex.ru

УДК 614.484:547-38

© В.Я. Курилов, Е.В. Абросимова, В.Н. Андрус, 2011

В.Я. Курилов[1], Е.В. Абросимова[2], В.Н. Андрус[1]

ПОВРЕЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ «ДЕЗКОН» И «БРИЛЛИАНТ» НА БАКТЕРИИ И СПОРЫ

[1]ФГУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», г. Волгоград
[2]ОАО «Новая Поликлиника – Астрахань» г. Астрахань

Изучено повреждающее действие новых композиционных четвертично-аммониевых соединений «Дезкон» и «Бриллиант» на клетки микроорганизмов. Результаты электронно-микроскопических исследований свидетельствуют о выраженных морфологических изменениях с деструкцией клеточных стенок, выбросом цитоплазматического матрикса.

Ключевые слова: *дезинфекция, дезинфицирующие средства «Бриллиант» и «Дезкон», микроорганизм, деструкция, цитоплазматический матрикс.*

V.Ya. Kurilov, E.V. Abrosimova, V.N. Andrus

THE DAMAGING ACTION OF COMPOSED DISINFECTANT MEANS «DEZKON» AND «BRILLIANT» ON BACTERIA AND SPORES

The article deals with the study of damaging action of new composed quadric-ammonium compounds «Dezkon» and «Brilliant» on the cells of microorganisms. The results of electronic-microscopic investigation proved the expressed morphologic changes with distruction of cellular walls, out-come of cytoplasmatic matrix.

Key words: *disinfection, disinfectants «Dezkon» and «Brilliant», microorganism, distruction, cytoplasmatic matrix.*

Профилактические мероприятия при эндогенной внутрибольничной инфекции (ВБИ) в медицинской практике, в том числе и стоматологической, реализуются обязательным соблюдением противоэпидемиологических мероприятий, к числу которых относится дезинфекция.

Ассортимент антимикробных препаратов для дезинфекции в последние годы существенно расширился. В России разрешено применение и практически используется более 400 препаратов для дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации. Однако, оценивая по научным публикациям последнего десятилетия результаты борьбы человека с миром микробов, несложно убедиться, что «перевес» не на стороне человека. Возрастает количество штаммов микроорганизмов, устойчивых к целым классам химических соединений, что предопределяет необходимость получения и целесообразность применения для дезинфекции все новых дезинфицирующих средств. К таковым можно отнести отечественные композиционные средства на основе четвертично-аммониевых соединений «Дезкон» и «Бриллиант» [1].

Целью данного исследования было изучить характер повреждающего действия новых дезинфицирующих средств «Дезкон» и «Бриллиант» на различные микроорганизмы и споры с помощью электронного микроскопа.

Материалы и методы исследования. Изучение повреждающего действия дезинфицирующих средств на тонкую морфологическую структуру грамположительных и грамотрицательных бактерий и спор проводилось на просвечивающем электронном микроскопе Jem-100 SX (Япония).

В качестве объектов исследования использовали суспензии бактерий Escherichia coli (E. coli) K-12 и Staphylococcus aureus (S. aureus) до и после обработки 2,0% раствором средства «Дезкон» в течение 60 мин или 3,0% раствором средства «Бриллиант». В качестве модельной споровой культуры использовали суспензию Bacillus anthracis (B. anthracis) до и после обработки 1,0% раствором средства «Дезкон» в течение 60 мин. Микробы фиксировали в 4,0% растворе глутарового альдегида и Na-какодилатном буфере pH=7,2 в течение 2 часов при комнатной температуре; затем образцы дофиксировали в 1,0% растворе OsO_4 в буфере по Ruter Kellenberger [2] pH=6,0 в течение 2-х часов при температуре 18-20°C. Материал обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и окиси пропилена, затем заключали в агар Difko.

Кусочки материала объемом около 1м^3 пропитывали и заключали в электронную смолу ERL -4206 по Spurr [3]. Полимеризация проводилась при температуре 48°C.

Ультратонкие срезы толщиной 300-400 A° получали на ультратоме LKB-2128 (Швеция), монтировали на сетки-подложки, покрытые формваром. Дополнительно срезы контрастировали 1,0% спиртовым раствором уранилацетата и водным раствором цитрата свинца по Venable Cogehall, затем просматривали в электронном микроскопе Jem-100 SX (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ и инструментальном увеличении 2000-50000 крат.

Результаты и обсуждение. При контроле эффективности дезинфекции средствами «Дезкон» и «Бриллиант» с помощью электронной микроскопии было установлено, что их воздействие на вегетативные формы бактериальных клеток характеризуются, в первую очередь, повреждением клеточной стенки.

Так, воздействие уже 2,0% концентрации средства «Бриллиант» в течение 15 мин на E. coli вызывает у части бактерий формирование пузырьков и везикул из поверхностных слоев клеточной стенки с последующим их отделением от клетки (рис. 1 А).

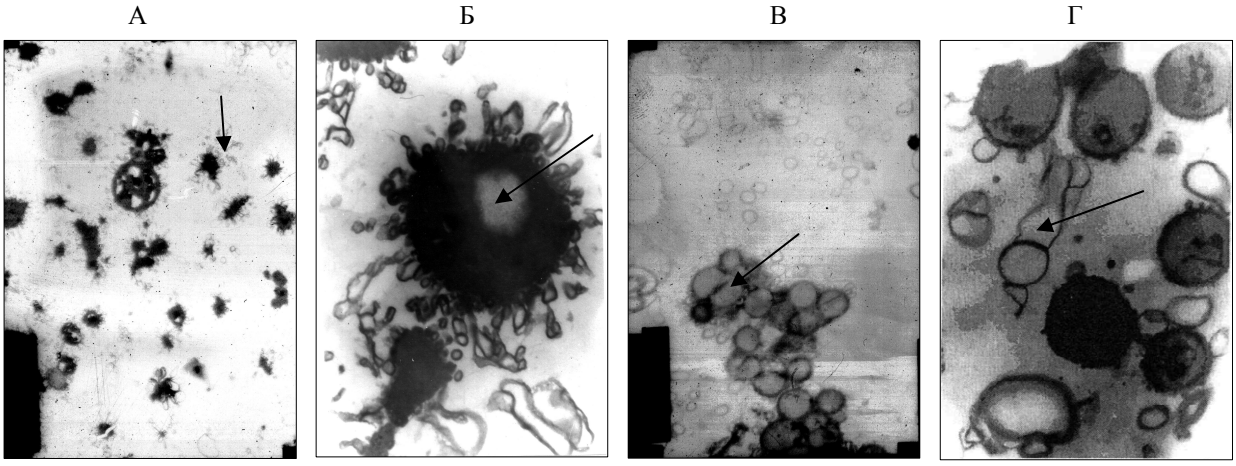


Рис. 1 А – E. coli. Воздействие 2,0% концентрации средства «Бриллиант». Деструкция бактериальной клетки. Увеличение ×12 000; Б – штамм E. coli K-12. При воздействии средства «Дезкон» в течение 15 мин интенсивная вакуолизация цитоплазмы. Увеличение ×38 000; В – Агрегация бактериальных клеток S. aureus при воздействии 1,0% концентрации препарата «Бриллиант». Увеличение ×20 000; Г – Воздействие препарата «Дезкон» на S. aureus. Увеличение ×20 000.

При 30 мин воздействии 1,0% раствор средства «Бриллиант» на S. aureus отмечается появление на поверхности клетки большого количества пузырьков и везикул (рис. 1 Б), тогда как 0,5% раствор средства «Дезкон» уже через 15 мин вызывает тотальную деструкцию бактериальной клетки, проявляющуюся в формировании на ее поверхности множества пузырьков разнообразной величины (рис. 1 В).

Препарат «Дезкон», являющийся каркасным гетероциклическим соединением, включающим ЧАС, при 15 мин воздействии 1,0% концентрации на B. anthracis вызывает широкое отслоение клеточной стенки (рис. 2 Б).

А Б В Г

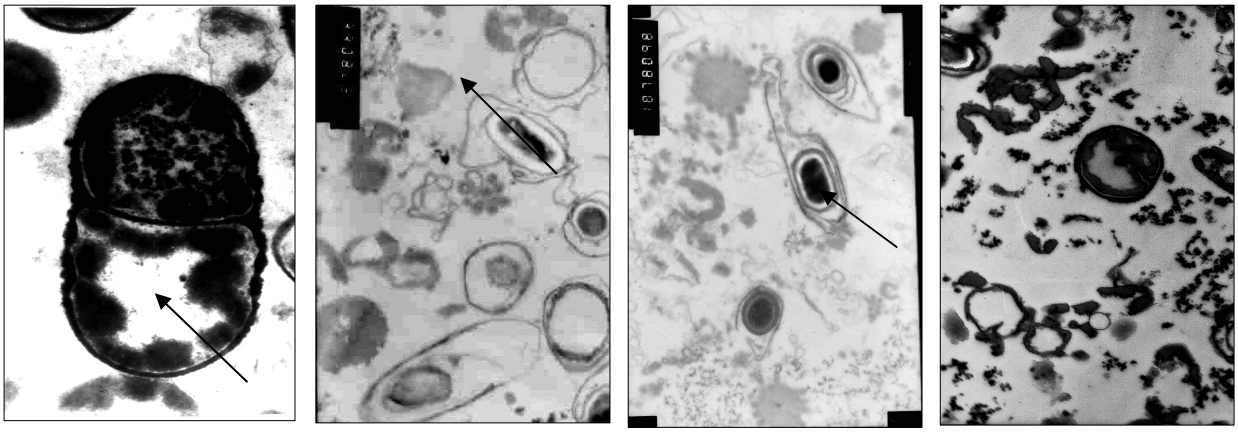


Рис. 2. Электронномикроскопическое изображение спор B. anthracis после обработки 1,0% раствором средства «Бриллиант». А – Просветление зоны нуклеотида. Увеличение ×35 000; Б – Воздействие средства «Дезкон» вызывает широкое отслоение клеточной стенки. Увеличение ×30 000; В – В спорах B. anthracis при воздействии 1,0% раствора препарата «Дезкон» их сердцевина уплотнена, оболочки расслоены; Г – Воздействие средства «Дезкон» (2,0% р-р 30 мин) вызывает массовый выброс цитоплазматического матрикса. Увеличение ×8 000.

В то же время применение 1,0% раствора средства «Бриллиант» в течение 60 мин на возбудителя сибирской язвы приводит к появлению менее выраженных изменений в структуре клеток; у них отмечается просветление зоны нуклеотида и концентрация уплотнения матрикса цитоплазмы вблизи клеточной стенки (рис.2 А).

Тотальная деструкция клеток, резкое просветление матрикса цитоплазмы и его уплотнение возникают у спор B. anthracis при воздействии 1,0% концентрации рабочего раствора препарата «Дезкон» в течение 60 мин (рис. 2 В), тогда как 2,0% раствор данного средства вызывает подобные изменения через 30 мин и сопровождается массовым выбросом цитоплазматического матрикса (рис. 2 Г).

Таким образом, при электронно-микроскопическом исследовании выявлены выраженные морфологические изменения кишечной палочки, золотистого стафилококка и вегетативных клеток возбудителя сибирской язвы, подвергнутых воздействию рабочих концентраций исследованных дезинфицирующих средств, что может являться одним из критериев отбора наиболее перспективных из них для использования в стоматологической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федорова Л.С. Теория и практика совершенствования дезинфицирующих средств. – М.: Медицина, 2006. – 216 с.
2. Ruter A., Kellenberger E., L' inclusion polyester pour I ulrtamicrotonie // J. Ultrastruct. Res. – 1968. – Vol. 2. – P. 200-214.
3. Spurr A.R. A Low-viscosity epoxy resin embedding medium for electron microscopy // J. Ultrastruct. Res. – 1969. – Vol. 26. – P. 31-43.

Курилов Виктор Яковлевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией электронной микроскопии и гистохимии ФГУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, 7, тел. (8442) 32-33-48.

Абросимова Елена Владимировна, врач ОАО «Новая Поликлиника – Астрахань», заведующая стоматологическим отделением, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кирова, 39, тел. (8512) 39-41-15, e-mail: eva27may@rambler.ru

Андрус Валерий Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией дезинфекции ФГУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, 7, тел. (8442) 32-33-48

УДК 615.322+547.963.61.001.6
© 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, 2011

М.В. Лахтин[1], В.А. Алешкин[1], В.М. Лахтин[1], С.С. Афанасьев[1], А.В. Караулов[2], Х.М. Галимзянов[3], Ю.В. Несвижский[2], А.Л. Байракова[1], Е.А. Воропаева[1], А.В. Алешкин[1], Е.О. Рубальский[3]

ПОВЕДЕНИЕ CANDIDA TROPICALIS И CANDIDA KRUSEI В ПРИСУТСТВИИ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ЛЕКТИНОВ

[1]ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
[2]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России
[3]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Исследовали действие лектинов пробиотических штаммов человека на свежевыделенные суспензионные культуры клинических штаммов Candida tropicalis и C. krusei. Лектины бифидобактерий и лактобацилл влияли на процессы агрегации и дезагрегации суспензий, в результате чего видозависимо задерживался рост штаммов кандид. Наиболее выраженное влияние оказывали лектины бифидобактерий. Результаты указывают на антагонизм действия пробиотических лектинов и собственных поверхностноклеточных агглютининов/адгезинов и гидролаз кандид.
Ключевые слова: *Candida, пробиотики, лектины, антипатогены, антагонизм.*

M.V. Lahtin, V.A. Alyeshkin, V.M. Lahtin, S.S. Afanasyev, A.V. Karaulov, H.M. Galimzyanov, Yu.V. Nesvijskyi, A.L. Bayrakova, E.A. Voropaeva, A.V. Alyeshkin, E.O. Rubalskyi

THE BEHAVIOR OF CANDIDA TROPICALIS AND CANDIDA KRUSEI IN THE PRESENCE OF PROBIOTIC LECTINS

The action of human probiotic lectins on freshly isolated Candida tropicalis and C. krusei of clinical strains was studied. Bifidobacteria and lactobacilli lectins influenced on the processes of aggregation and desaggregation of suspensions followed by delay of the growth (strain/species-depended). Bifidobacterial lectins were more reactive. Results indicate antagonism between probiotic lectins and Candida surface agglutinins/adhesions and hydrolases.
Key words: *Candida, probiotics, lectins, anti-pathogenes, antagonism.*

В последние годы растет число случаев кандидоза у пациентов, вызываемыми видами кандид, отличными от *Candida albicans*. Нами были изолированы и стандартизированы по свойствам препараты пробиотических лектинов (ПЛ) лактобацилл и бифидобактерий (ЛЛ и ЛБ) человека [10, 11, 12]. В суспензионных культурах у ЛЛ и ЛБ было выявлено ингибирующее действие на рост клинических штаммов *C. albicans* [2].

Цель работы: изучить действие ПЛ на суспензионные культуры клинических штаммов *Candida tropicalis* и *Candida krusei*.

Материалы и методы. Виды кандид идентифицировали на цветных средах (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Индия). После роста идентифицированных кандид на агаре со средой Сабуро (1-2 суток, 37°С) колонии смывали физиологическим раствором (ф.р.) и готовили суспензии в ф.р. с мутностью 0,5 или 1 оптическая единица по шкале Макфарленда (McFarland). Использовали микропанели с плоским дном (ООО «Биомедикал», РФ). Плотность суспензий в лунках регистрировали на стандартном спектрофотометре (ридере) с вертикальным лучом и светофильтром 600 нм. В опытные лунки вносили 100 мкл серии разведений ПЛ в ф.р. (в параллельные контрольные ряды лунок вносили по 100 мкл ф.р. без ПЛ) и 100 мкл стандартизированной по Макфарленду культуры кандид в ф.р. Смеси перемешивали и инкубировали 3 суток при 37°С (при периодическом перемешивании). Проводили посуточный анализ суспензий. Рассчитывали разницу между значениями D_{600} для опытных лунок и соответствующих им контрольных лунок с суспензионными культурами. Использовали субгемагглютинирующие разведения лектинов [11, 12]. Термообработку лектинов проводили, как описано ранее [12].

Результаты и их обсуждение. При оценке влияния ПЛ на *C. tropicalis* (табл. 1) через сутки инкубации выявлено относительно устойчивое агрегационное состояние суспензионных культур при сопоставлении с клеточными суспензиями кандид без ПЛ.

Таблица 1

Влияние пробиотических лектинов на суспензионные культуры клинических штаммов Candida tropicalis

Штаммы	Лектины											
	ЛБ в разведениях				ЛЛ в разведениях				ЛЛт в разведениях			
	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000
сутки инкубации												
73	**-0,017**	**-0,015**	**-0,007**	**-0,004**	0,000	**-0,006**	**-0,002**	**-0,002**	**-0,003**	0,005	0,001	0,003
738	**-0,014**	**-0,033**	**-0,003**	0,005	0,010	0,000	**-0,001**	0,001	**-0,002**	0,002	0,006	**-0,001**
633	**-0,017**	**-0,024**	0,001	0,012	**-0,104**	0,004	0,009	0,003	**-0,001**	0,003	0,005	0,003
665	**-0,014**	**-0,028**	**-0,004**	0,006	0,007	**-0,002**	0,004	**-0,001**	**-0,003**	**-0,001**	0,003	0,008
двое суток инкубации												
73	0,019	0,017	0,017	0,014	**-0,009**	**-0,027**	**-0,009**	0,008	**-0,020**	**-0,012**	0,000	0,000
738	0,018	0,003	0,017	0,045	0,047	0,036	0,018	0,031	**-0,009**	0,000	**-0,001**	0,008
633	0,005	**-0,013**	0,028	0,041	**-0,098**	**-0,003**	0,039	0,067	**-0,001**	0,000	0,000	0,000
665	0,017	**-0,018**	0,012	0,023	0,029	0,002	0,033	н.о.	**-0,014**	0,000	**-0,010**	0,000
трое суток инкубации												
73	**-0,036**	0,039	0,031	0,058	0,011	0,006	0,044	0,052	**-0,005**	**-0,004**	**-0,002**	0,000
738	**-0,003**	**-0,005**	0,043	0,083	0,083	0,042	0,060	0,080	**-0,004**	**-0,019**	**-0,001**	0,005
633	**-0,030**	0,034	0,067	0,086	**-0,054**	0,021	0,087	0,069	**-0,001**	**0,024**	**-0,007**	**-0,003**
665	0,001	0,005	0,036	0,048	0,090	0,003	0,077	0,081	0,000	0,000	0,000	0,000

Примечания: результаты представлены как разница между значениями D_{600} для опытных лунок (с лектинами) и соответствующих им контрольных лунок (без лектинов) с суспензионными культурами (исходное значение стандарта оптической мутности 0,5 по McFarland 10^8 КОЕ/мл); отрицательная разница (выделена жирным шрифтом) означает преобладание агглютинации/укрупнения частиц над дезагрегацией/увеличением числа частиц; ЛБ, ЛЛ- кислые лектины бифидобактерий и лактобацилл, соответственно; ЛЛт – термообработанный ЛЛ; н.о. – показатель не определяли.

Наблюдалась слабая лектин-индуцированная агрегация (ЛИА) при разбавлениях ЛБ в 10-100 раз. Штамм 73 характеризовался прямой дозозависимостью ЛИА (чувствительность реакции – разбавление ЛБ в 10000 раз), а штаммы 738, 665 и 633 при относительно низких разбавлениях ЛБ (в 10-100 раз) характеризовались ЛИА в виде плато (по закону «все или ничего»), что указывает на возможный дополнительный вклад в ЛИА гликановых агрегантов (фосфорилированных маннанов и других потенциальных углеводных антигенов вирулентности). У таких штаммов при максимальном разбавлении ЛБ ЛИА сменялась процессом лектин-индуцированной дезагрегации (ЛИД) суспензионных культур при их контрольных уровнях, в том числе, по-видимому, и деструкции кандидных исходных агломератов и биопленок (состоящих из полимерного углеводсодержащего матрикса, дрожжевых и гифальных клеток и ассоциатов, варьирующих у клинических штаммов). ЛИА отчетливо наблюдалась в случаях использования штамма 633 и, в значительно меньшей степени, штамма 665. Это можно объяснить, прежде всего, присутствием у данных штаммов, выраженных экспонированных галактозилированных N-ацилированных гликанов муцинового типа (штамм 633 > штамм 665), соответствующих специфичности ЛЛ. Такие ЛЛ-распознаваемые гликаны могут быть представлены и опухолевыми антигенами T и T_n у иммунокомпрометированных пациентов. В случае действия ЛЛ ЛИД в отношении штаммов, в целом, была более выражена по сравнению с ЛБ, особенно к штаммам 738 и 665. Возможно, эти штаммы уже в первые сутки инкубации являются источником гидролаз, к которым ЛЛ более устойчивы по сравнению с ЛБ. По сравнению с действием ЛЛ, в случае термообработанного ЛЛ (ЛЛт) снижается селективность ЛЛт к штаммам (утрачивается в отношении штаммов 633 и 738) на фоне слабого неспецифического повышения ЛИА в отношении большинства штаммов (из-за возможной термоагрегации ЛЛ и частичной блокировки углеводсвязывающих участков). Слабо выраженная ЛИА у ЛЛт наблюдалась и в отношении большинства штаммов *C. krusei* (табл. 2). ЛИА в случае ЛЛт или ЛЛ значительно уступала действию ЛБ. При оценке влияния ПЛ на *C. tropicalis* через двое суток инкубации выявлен переход ЛИА в ЛИД на фоне заметного роста биомассы кандид в лунках с ПЛ при сопоставлении с клеточными суспензиями кандид без ПЛ, когда усиливалась активность собственных гидролаз кандид [9]. При использовании ЛБ (разбавление в 10-100 раз) через двое суток (при сравнении с первыми сутками) ЛИА трансформировалась в ЛИД, указывая на модулирующую способность ЛБ. На протяжении 1-2 суток сохранялась ЛБ-дозозависимость эффектов в случае штамма 73, что указывает на отсутствие у этого штамма синтеза дополнительных факторов – адгезинов и/или гидролаз кандид (потенциальный модельный штамм для изучения внешних антимикробных факторов). Наблюдалась прямая ЛБ-дозозависимость ЛИД (штамм 73) или обратная (штаммы 738 > 633 > 665; разбавления ЛБ 100-10000 раз). Обратная зависимость ЛБ-ЛИД (прямая – для разбавлений ЛБ в 10-100 раз) в случае относительной устойчивости (по сравнению с ЛЛ) к гидролазам объясняется дополнительным синтезом гидролаз (в первую очередь протеиназ), усиливающих пролиферацию клеток кандид. В этом смысле можно говорить об ЛБ-ингибировании пролиферации клеток кандид, синтезе гидролаз и приросте биомассы кандид (при начальных разбавлениях ЛБ в 10-100 раз). На протяжении 1-2 суток инкубации сохранялась устойчивость (слегка снижающаяся через 2 суток) ЛБ-ЛИА у штаммов 665 ≥ 633, которые можно рассматривать как штаммы с сильно выраженными маннановыми и маннан-фосфатными детерминантами по-

тенциальной вирулентности. В случае использования ЛЛ (которые резко превосходили по реакционной способности ЛЛт) через 2 суток инкубации (по сравнению с первыми сутками): а) сохранилась выраженность ЛИА штаммов 73 и 633; б) усилилась ЛИД штаммов 738 > 665; в) обозначился резкий переломный переход (отсутствующий в случае ЛБ) от ЛИА (разбавления ЛЛ 10-100 раз) к ЛИД (разбавления 1000-10000 раз) в случае штаммов 633 и 73 (могут служить модельными в исследовании перехода ЛИА в ЛИД). По-видимому, синтезируемые кандидами штаммов 633 и 73 пролиферативные протеиназы способны расщеплять ЛЛ (но не ЛБ) и тем самым в выраженной форме снижать ЛЛ-ЛИА. Эти данные могут представлять интерес и с точки зрения инактивации антипатогенных свойств ПЛ (как это имеет место в случае инактивации грибами антимикробных пептидов и белков млекопитающих [13]), использования системы «ПЛ – штамм кандид» как модельной в изучении внутренней защиты микробиоценоза пробиотической направленности и как механизма направленной суицидной гибели кандид по принципу обратной связи – через гидролиз гидролазами кандид пула ПЛ определенной гликоконъюгатной направленности с образованием набора антикандидных/антимикробных пептидов и их ассоциатов. В случае ЛЛт через 2 суток ЛИА несколько усилилась (как и в случае ЛЛ) при относительно низких разбавлениях лектинов (в 10 раз). Штамм 633 остался ЛЛт-резистентным на фоне выраженной прямой дозозависимости ЛЛт и ЛИА штамма 73. В целом, ЛЛт проявлял менее выраженные ЛИА и ЛИД по сравнению с ЛЛ, что, по-видимому, связано с: а) меньшей способностью ЛЛт к ЛИА; б) повышенной потенциальной устойчивостью ЛЛт к гидролазам кандид (что позволяет ЛЛт индуцировать поздний слоевой лизис сплошного газона клинического штамма *C. albicans* [12]). При оценке влияния ПЛ на *C. tropicalis* через трое суток инкубации был отмечен значительный прирост биомассы кандид, более выраженный, чем в случае *C. krusei* (табл. 2).

Таблица 2

Влияние пробиотических лектинов на суспензионные культуры клинических штаммов Candida krusei

Штаммы	Лектины											
	ЛБ в разведениях				ЛЛ в разведениях				ЛЛт в разведениях			
	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000	1:10	1:100	1:1000	1:10000
сутки инкубации												
687	**-0,026**	**-0,027**	**-0,014**	**-0,008**	**-0,001**	**-0,001**	0,002	**-0,002**	**-0,002**	0,000	**-0,003**	**-0,002**
660	**-0,038**	**-0,026**	**-0,016**	**-0,007**	0,028	**-0,001**	**-0,004**	**-0,004**	**-0,002**	**-0,004**	**-0,004**	**-0,004**
584	**-0,030**	**-0,017**	**-0,011**	**-0,008**	0,022	**-0,001**	**-0,003**	**-0,005**	**-0,002**	**-0,004**	**-0,002**	**-0,006**
396	**-0,025**	**-0,026**	**-0,014**	н.о.	0,053	0,002	0,001	**-0,002**	0,000	0,001	**-0,002**	0,001
двое суток инкубации												
687	0,015	**-0,014**	**-0,006**	**-0,014**	0,027	0,001	0,001	**-0,003**	0,000	0,003	**-0,001**	0,003
660	**-0,005**	0,011	0,004	**-0,007**	0,001	0,001	**-0,001**	**-0,005**	**-0,002**	**-0,003**	**-0,004**	**-0,002**
584	0,027	0,008	0,002	0,000	0,098	**-0,003**	**-0,004**	**-0,007**	**-0,001**	**-0,006**	**-0,003**	**-0,008**
396	0,033	0,027	0,001	н.о.	**-0,004**	0,003	0,000	**-0,003**	0,003	0,003	**-0,001**	0,002
трое суток инкубации												
687	**-0,021**	**-0,023**	**-0,072**	**-0,077**	**-0,023**	**-0,074**	**-0,068**	**-0,082**	**-0,072**	**-0,062**	**-0,080**	**-0,099**
660	**-0,006**	**-0,009**	**-0,087**	**-0,078**	**-0,090**	**-0,079**	**-0,084**	**-0,075**	**-0,077**	**-0,072**	**-0,090**	**-0,087**
584	**-0,029**	**-0,013**	**-0,095**	**-0,079**	**-0,080**	**-0,060**	**-0,066**	**-0,063**	**-0,076**	**-0,073**	**-0,091**	**-0,041**
396	**-0,070**	**-0,061**	**-0,066**	**-0,077**	**-0,054**	**-0,077**	**-0,075**	0,001	**-0,078**	**-0,068**	**-0,068**	**-0,068**

Примечания: результаты представлены как разница между значениями D_{600} для опытных лунок (с лектинами) и соответствующих им контрольных лунок (без лектинов) с суспензионными культурами (исходное значение стандарта оптической мутности 0,5 по McFarland 10^8 КОЕ/мл); отрицательная разница (выделена жирным шрифтом) означает преобладание агглютинации/укрупнения частиц над дезагрегацией/увеличением числа частиц; ЛБ, ЛЛ- кислые лектины бифидобактерий и лактобацилл, соответственно; ЛЛт – термообработанный ЛЛ; н.о. – показатель не определяли.

Действие ЛБ в отношении клинических штаммов было, в целом, выраженнее по сравнению с ЛЛ, действие которого, в свою очередь, был заметно выше, чем ЛЛт. Наблюдался опережающий рост ЛИД по мере снижения дозы ЛБ (в 1000-10000) во всех случаях штаммов (штамм 633 > штамм 73 ≥ штамм 738 ≥ штамм 665). ЛБ препятствовали пролиферации клеток кандид и, как следствие, приросту биомассы. Действие ЛБ (разбавленного в 10-100 раз) характеризовалось внешним сходством ЛИА с таковым после первых и третьих суток культивирования. ЛБ, по-прежнему, характеризовался как менее гидролизованный (более нативный) по сравнению с ЛЛ. По-видимому, для роста биомассы (наиболее заметно после трех суток инкубации) необходима ЛИА с вовлечением собственных агглютининов кандид [8], в том числе конкурентных с ПЛ за связывание поверхностноклеточных участков. Таким образом, вероятно, ПЛ-ЛИА после первых суток инкубации в результате некорректной сборки в разной степени блокирует дальнейший рост кандид. Возможно, что именно в период 2-3 суток инкубации кандид в минимальной среде (физиологический раствор) имеет место колебательный процесс взаимопереходов ЛИА – ЛИД, приводящий к циклическому постепенному приросту биомассы. В этом случае адгезия ПЛ (достаточны разбавления 1000-10000 раз) на клетках кандид будет приводить к многократно повторяемому нарушению процесса роста кандид. ЛЛ-ЛИА в отношении штамма 633 сохранялась на высоком уровне на протяжении 1-3 суток, хотя постоянно несколько снижалась. Это указывает на минимальное вовлечение в процесс собственных агглютининов кандид этого штамма, на характеристику штамма как максимально ЛЛ-

чувствительного. Для штамма, как и в случае двухсуточной инкубации, был характерен переломный резкий переход от ЛИА к ЛИД (перспективность штамма 633 в качестве модельного, длительное время сохраняющего ЛЛ-рецепторы, способного к выраженной пролиферации клеток кандид с вовлечением гидролаз на фоне слабого участия собственных агглютининов). В целом, ЛИД была более выражена у ЛЛ, чем у ЛБ. ЛЛт характеризовался сохранением через 2-3 суток прямой дозозависимости ЛИА (ослабление через трое суток) при действии на штамм 73. Штамм 665 вел себя как ЛЛт-резистентный (подобно штамму 633 через 2 суток).

При оценке влияния ПЛ на *C. krusei* (табл. 2) через сутки после инкубации имело место дозозависимое снижение ЛБ-ЛИА (штамм 660 > штамм 584; детекция в том числе в разведении ЛБ в 10000 раз), дозонезависимое плато ЛБ-ЛИА (ЛБ в разведении 1:10, 1:100) для штаммов 687 и 396. ЛИА типа плато и затем полное ее отсутствие (по закону «все или ничего») указывает на вовлечение маннановых компонентов и/или других поливалентных полисахаридов поверхности кандид. При оценке влияния ЛЛ (в разведении 1:10) отчетливо проявлялась ЛИД (штамм 396 > штамм 660 ≥ штамм 584). Штамм 687 вел себя как ЛЛ-резистентный (отсутствие ЛИА и ЛИД). В случае ЛЛт эффекты отсутствовали (даже для ЛЛт в разведении 1:10). Штаммы 660 и 584 характеризовались слабо выраженной ЛИА. Различное действие ЛЛ и ЛБ на *C. tropicalis* и *C. krusei* в первые сутки инкубации подтверждают наши данные по антагонизму ПЛ и кандид, полученные диск-лектин-диффузионным методом в отношении растущего сутки на агаре газона штаммов обоих видов [3]. При оценке влияния ПЛ на *C. krusei* через двое суток инкубации по сравнению с суточной инкубацией выявлено более выраженное снижение ЛБ-ЛИА в случае штамма 660, чем в случае штамма 687, и исчезновение ЛБ-ЛИА в случае штаммов 584 и 396. ЛИА сменялась на ЛИД в случае штаммов 396 и 584 (штамм 396 > штамм 584) дозозависимо при разбавлениях ЛБ в 10-100 раз. При оценке влияния ЛЛ через двое суток инкубации по сравнению с первыми сутками ЛИД усилилась для одних штаммов (штамм 584 > штамм 687) и снизилась для других (штамм 396 > штамм 660). ЛЛт сохранял слабую ЛИА в случае штаммов 584 и 660 (усиливающуюся через трое суток инкубации) и способствовал слабой ЛИД в отношении штамма 396. При оценке влияния ПЛ на *C. krusei* через трое суток инкубации установлено, что в отсутствие ПЛ наблюдался сильно выраженный рост кандид. В присутствии ПЛ изменения были значительно более выражены у *C. krusei* по сравнению с *C. tropicalis*. В целом, ЛЛ и ЛЛт (особенно в разведениях в 10-100 раз) вызывали более сильное ингибирование роста кандид по сравнению с ЛБ. Эти данные согласуются с более поздним анти-*C. albicans* проявлением действия ЛЛ по сравнению с ЛБ [12].

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что ПЛ влияют на процессы агрегации и дезагрегации суспензий как *C. albicans* [2], так и *C. non-albicans*, в результате чего отмечается задержка роста этих патогенов, которая зависит от вида и штамма кандид. При этом ЛБ проявляют себя как более сильные антимикотики по сравнению с ЛЛ. Результаты указывают на антагонизм действия ПЛ и собственных поверхностноклеточных агглютининов/адгезинов и гидролаз кандид. Выраженность реакции *C. albicans* и *C. non-albicans* на воздействие ПЛ определяется их способностью продуцировать различные наборы гидролаз. Ранее было показано, что *C. tropicalis* больше сходны с *C. albicans*, чем с *C. krusei*, не только по чувствительности к ЛБ и ЛЛ, но и по ранжированной чувствительности кандид к панели антибиотиков [3, 4]. *C. krusei* характеризуется повышенной устойчивостью к антибиотикам и антимикотикам, причем антимикотическое действие зависит от степени синергизма комбинаций антибиотика и ПЛ [3, 5, 12].

Таким образом, свойства ЛБ и ЛЛ раскрывают и расширяют диапазон антимикотического действия ПЛ на виды и клинические штаммы *C. non-albicans* и открывают перспективы более широкого использования синергидных и селективных антимикотических комбинаций ПЛ с антибиотиками и антимикотиками. Полученные результаты соответствуют концепции взаимозависимого антагонистического соотношения кандид и нормофлоры (лактобацилл и бифидобактерий) в биотопах организма, а также известному потенциалу лектинов как модуляторов ферментов [1, 6, 7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караулов А.В., Лахтин М.В., Алешкин В.А. [и др.]. Контроль территории кандидами: прогностическая оценка поведения клинических изолятов в присутствии антимикробных факторов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 1. – С. 34-38.
2. Лахтин М.В., Байракова А.Л., Лахтин В.М. [и др.]. Пролонгированное антигрибковое действие пробиотических лектинов в условиях совместного культивирования с клиническими изолятами // Практическая фитотерапия. – 2010. – № 4. – С. 40-49.
3. Лахтин М.В., Алешкин В.А., Лахтин В.М., Галимзянов Х.М. [и др.]. Поведение патогенных грибов рода Candida разных видов в присутствии пробиотических лектинов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 73-76.
4. Лахтин В.М., Алешкин В.А., Байракова А.Л. [и др.]. Скрининг клинических штаммов *Candida tropicalis, C. krusei, C. glabrata* и *C. albicans* с использованием антибиотиков и лектинов пробиотических бактерий человека // Клин. лаб. диагностика. – 2010. – № 9. – С. 37.
5. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А. [и др.]. Фито- и пробиотические лектины – синергичные антипатогены // Практическая фитотерапия. – 2010. – № 1. – С. 5-11.

6. Лахтин М.В, Байракова А.Л., Лахтин В.М. [и др.]. Пробиотические лектины человека в защите от дисбиозов в различных биотопах человека // Практическая фитотерапия. – 2011. – № 1. – С. 4-13.
7. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Алешкин А.В. Лектины и ферменты в биологии и медицине. – М.: Изд-во «Династия», 2010. – 496 с.
8. Chaffin W.L. Candida albicans cell wall proteins // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2008. – Vol. 72, № 3. – P. 495-544.
9. Hruskova-Heidingsfeldova O. Secreted proteins of Candida albicans // Front. Biosci. 2008. – № 13. – P. 7227 – 7242
10. Lakhtin V., Lakhtin M., Pospelova V., Shenderov B. Lactobacilli and bifidobacteria 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 // Microb. Ecol. Health. Dis. – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 55-60.
11. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Pospelova V.V., Shenderov B.A. Lectins of lactobacilli and bifidobacteria. II. Probiotic lectins of lactobacilli and bifidobacteria as possible signal molecules regulating inter- and intrapopulation relationships between bacteria and between bacteria and the host // Microb. Ecol. Health. Dis. – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 153-157.
12. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Alyoshkin V.A. [et al.]. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria lectins against Candida albicans and Staphylococcus aureus clinical strains: New class of pathogen biofilm destructors // Probiotics and Antimicrobial Proteins. – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 186-196.
13. Meiller T.F., Hube B., Schild L. [et al.]. A novel immune evasion strategy of *Candida albicans*: proteolytic cleavage of a salivary antimicrobial peptide // PLoS One. – 2009. Vol. 4, Issue 4. – P. e5039.

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

Алешкин Владимир Андрианович, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор биологических наук, директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com

Лахтин Владимир Михайлович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией готовых лекарственных форм ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com

Афанасьев Станислав Степанович, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, 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» Минздравсоцразвития России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. (495) 248-71-07, e-mail: nesviz@mail.ru

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. (495) 248-71-07, 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, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com

Воропаева Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com

Алешкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com

Рубальский Евгений Олегович, клинический ординатор кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 38-50-66, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com

УДК 579.851.132-618.1-022-078
© Ж.Г. Морева, М.М. Васильев, А.Ю. Миронов, А.Н. Алентьев, 2011

Ж.Г. Морева[1], М.М. Васильев[2], А.Ю. Миронов[3], А.Н. Алентьев[4]

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ФОРМ TRICHOMONAS VAGINALIS, ВЫЯВЛЯЕМЫХ В НЕПРЯМОЙ РЕАКЦИИ ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ТРИХОМОНИАЗА

[1]ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России
[3]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России
[4]ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный энергетический университет»

Представлены результаты исследования люминесценции различных форм Trichomonas vaginalis, выявляемых в непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ). Исследованы качественные характеристики флюоресценции трихомонад при постановке нРИФ, определяемые путем люминесцентной микроскопии. Исследованы количественные характеристики флюоресценции трихомонад в нРИФ, регистрируемые спектрофлюоресцентным методом. Проведенные исследования показали на существенные различия в интенсивности флюоресцентного свечения различных форм трихомонад, что может быть использовано для идентификации типичных и атипичных клеток T. vaginalis при диагностике трихомониаза.
Ключевые слова: *реакция иммунофлюоресценции, диагностика, трихомонады, типичные и атипичные формы, спектры флюоресценции.*

J.G. Moreva, M.M. Vasilyev, A.Yu. Mironov, A.N. Alentyev

THE CHARACTERICTIC OF LUMINESCENCE FORM OF TRICHOMONAS VAGINALIS DISCOVERED IN INDIRECT REACTION OF IMMUNOFLUORESCENCE IN DIAGNOSTICS OF TRICHOMONIASIS

The article deals with the results of investigation of luminescence of different forms of Trichomonas vaginalis found out in indirect reaction of immunofluorescence (iRIF). There were analysed the characteristics of fluorescence of trichomonades in case of iRIF defined by luminescence microscopy. There were investigated the quantitative data of fluorescence trichomonades in iRIF registered by spectrofluorescence method. The investigation showed the significant differences in intensity of fluorescence lightening of various trichomonade forms, this fact may be used for identification of typical and atypical cells of T. vaginalis in diagnostics of trichomoniasis.
Key words: *immunofluorescence reaction, diagnostics, trichomonades, typical and atypical forms, fluorescence spectrum.*

Лабораторная диагностика мочеполового трихомониаза, направленная на выявление типичной формы возбудителя, включает микроскопический анализ нативных и окрашенных препаратов, а также культуральное исследование [4]. Идентификация трихомонад в клиническом материале затрудняется при наличии атипичных форм возбудителя [13]. Для идентификации измененных форм трихомонад культуральным методом требуется длительное проведение пассажей на свежих питательных средах. Диагностическая ценность широко используемых в настоящее время методов индикации трихомонад, таких как ИФА и ПЦР, зависит от чувствительности тест-систем, используемых для проведения данного анализа [3, 9, 10]. Альтернативными экспресс-методами, используемыми для диагностики трихомониаза, являются методы люминесцентного анализа, в частности реакция иммунофлюоресценции (РИФ) [6].

При применении РИФ выявлено, что по обнаружению специфических антител у больных трихомониаз диагностируется в 12,7-19,18% случаев [6, 8], чувствительность РИФ с обнаружением антител класса IgG к антигенам трихомонад составляет 85-87% [12, 14].

Один из вариантов техники постановки нРИФ, которая является высоко информативной и быстрой, основан на взаимодействии искомого антигена возбудителя, взятого от больного, со специфическими антителами с образованием иммунного комплекса, который выявляется при помощи антииммуноглобулинов, меченых флюорофором, чаще всего флюоресцеином, по специфической люминесценции при воздействии ультрафиолетовых лучей. Чем больше связывается меченых антител с антигенами на поверхности трихомонад, прямым или непрямым способом, тем ярче проявляется свечение трихомонад, особенно по периферии клетки возбудителя. Данное проявление специфического взаимодействия возможно, если антигены на поверхности трихомонад не являются измененными, что наблюдается у типичных форм возбудителя. В случае изменения морфологии трихомонад поверхностные антигены могут изменяться. Ученые под руководством F.D. Bastida-Corcuera (2005), химическим воздействием получали измененные формы трихомонад, у которых изменения происходили в химическом составе оболочки. Измененные формы трихомонад теряли адгезивные свойства и, с изменением антигенов, проявляли низкую цитотоксичность [7]. Исследователи путем воздействия низких температур in vitro получали округлые формы трихомонад из типичных клеток, затем вводили их в организм лабораторных живот-

ных, моделируя инфекционный процесс, и отмечали появление повышенных инвазивных свойств у данных округлых форм, что определялось появлением новых поверхностных белков-антигенов [11].

С изменением морфологии и как следствие с изменением основных поверхностных антигенов у трихомонад, могут изменяться и люминесцентные свойства возбудителя, выявляемые в нРИФ. Проведенные ранее исследования по диагностике урогенитального трихомониаза методом нРИФ основаны на выявлении антител у больных с подозрением на трихомониаз и включали использование стандартного диагностикума, полученного из типичных форм трихомонад [2]. Течение трихомониаза характеризуется не всегда выраженными гуморальными реакциями, что затрудняет серодиагностику, основанную на выявлении антител у больных с подозрением на трихомониаз. *Trichomonas vaginalis* отличается выраженным полиморфизмом, но характеристика люминесценции различных форм трихомонад с выявлением антигенов в нРИФ, наблюдаемой с помощью люминесцентной микроскопии, и особенно количественные показатели, регистрируемые с использованием спектрофлюоресцентного анализа, до настоящего времени являются не изученными.

Цель работы: исследование специфической люминесценции различных форм *T. vaginalis*, выявляемых в нРИФ, с помощью люминесцентной микроскопии и спектрофлюоресцентного анализа.

Материалы и методы. Специфическую люминесценцию типичных и атипичных форм трихомонад изучали путем постановки нРИФ по стандартной методике, используя набор для флюоресценции ТрихоСкан (ООО «ЛАБдиагностика-Центр», РФ), для выявления антигенов трихомонад использовались поливалентные куриные антитела, в качестве флюоресцентной метки использовался флюоресцеинизотиоцианат (ФИТЦ). Качественную характеристику люминесценции форм трихомонад в нРИФ оценивали при помощи люминесцентной микроскопии (Люмам И-2), применяя светофильтры СЗС 24-4, БС 8-3, ФС 1-6. Количественную характеристику люминесценции форм трихомонад в нРИФ изучали с использованием спектрофлюоресцентного анализа, в ходе которого снимали спектры флюоресценции при помощи спектрофлюориметра КСВУ-2, дооснащенного монохроматором МДР-23 для получения монохроматического света. Проводили измерения стоксовой люминесценции в режиме синхронного сканирования флюоресценции, а также классическим способом, в котором проводили возбуждение объектов линией излучения дуговой ртутной лампы ДРШ-250 с длиной волны 365 нм. Реактив ФИТЦ дополнительно исследовали при возбуждении азотным лазером ИЛГИ 503. Спектры поглощения объектов регистрировали при помощи спектрофотометра Specord-M40. Исследование флюоресценции проводили на 35 штаммах *T. vaginalis*, взятых в концентрации 37×10^5 клеток/мл, выделенных от гинекологических больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и от больных с онкогинекологией. Штаммы трихомонад выделяли из клинического материала на обогащенной питательной среде Тераса. Культуры трихомонад в количестве 15 штаммов были представлены типичной формой; 15 штаммов составили атипичные формы, полученные под действием цитостатиков и антиметаболитов; 5 штаммов, выделенных от онкологических больных, были атипичными. Для получения атипичных форм культивировали типичные клетки трихомонад на питательной среде с добавлением цитостатиков и антиметаболитов (циклофосфана, меркаптопурина, метотрексата, в концентрации 500 мкг/мл) от 2-х до 4-х недель. Зависимость флюоресценции от концентрации изучали на 32 типичных штаммах *T. vaginalis*, взятых в разных концентрациях. В качестве контроля при флюоресцентной микроскопии и спектрофлюориметрии служили: мазки без трихомонад, только с физиологическим раствором, обработанным иммунной и флюоресцирующей сыворотками (контроль флюоресценции антител); мазки с трихомонадами, но без обработки иммунной и флюоресцирующей сыворотками (контроль флюоресценции антигена); мазки с реактивом ФИТЦ без трихомонад; мазки с трихомонадами, без антител, обработанные флюоресцеином; мазки с трихомонадами и антителами, но без флюоресцеина. Типичные штаммы *T. vaginalis* представляли собой грушевидные и овальные клетки, подвижные, с выраженным ядром, оболочкой, размером 10,8×15,2 мкм, обладали хорошими тинкториальными свойствами. Атипичные штаммы трихомонад были неподвижны, округлой формы, размером 16,2 мкм, с одним или двумя ядрами. Встречались безъядерные формы с диаметром 27 мкм, с толстой оболочкой, обладающей характерными оптическими свойствами типа дифракционных колец, так называемые «блестящие» формы. «Блестящие» клетки трихомонад плохо воспринимали красители. Размеры трихомонад измеряли при помощи окулярного микрометра. Расчеты теоретической кривой флюоресценции проводили по основным математическим приемам, применяемым в области биофизических и биомедицинских исследований [1].

Результаты и обсуждение. При обследовании 140 женщин с хроническими ВЗОМТ культуральным методом в 72,14% случаев выявлены типичные формы трихомонад, в 17,14% случаев выявлялись неподвижные, округлые формы трихомонад. В результате использования нРИФ подтверждено наличие трихомонад у больных во всех случаях. При люминесцентной микроскопии мазков от больных и культур типичные формы *T. vaginalis* проявляли очень яркое, особенно по периферии клетки, светло-зеленое свечение, атипичные формы трихомонад светились в зеленой области спектра менее ярко и равномерно, отдельные округлые клетки трихомонад проявляли яркую зеленую люминесценцию. Такой вид флюоресценции объясняется наличием иных биохимических и антигенных свойств у атипичных форм трихомонад.

При микроскопии микропрепаратов установлено соотношение типичных и измененных форм трихомонад в мазке. При люминесцентной микроскопии в мазке в 73,8% встречались типичные формы *T. vaginalis*, а в 26,2% – трихомонады с измененной морфологией. Эпителиальные клетки и лейкоциты не проявляли флюоресценции в мазках, полученных от больных.

Проведен спектрофлюоресцентный анализ и измерена интенсивность флюоресцентного свечения трихомонад, обработанных ФИТЦ по методу нРИФ. Перед определением области флюоресценции изучаемых объектов были исследованы спектры поглощения трихомонад, обработанных ФИТЦ по методу нРИФ. Спектры поглощения типичных форм трихомонад характеризовались выраженным максимумом в области длины волны λ=629 нм (в красной части спектра), что указывало на длинноволновую область флюоресценции. На основании измерений в диапазоне длин волн λ от 410 нм до 720 нм получена спектральная кривая, характеризующая интенсивность флюоресцентного свечения в зеленой λ=530±5 нм и красной области спектра. При этом резко выраженный максимум интенсивности флюоресценции наблюдался в области длины волны λ=670±5 нм (в красной части спектра).

Отмеченная особенность спектров флюоресценции трихомонад определяется составом флюоресцирующего красителя. Реактив под названием ФИТЦ, использующийся в качестве флюоресцентной метки при постановке нРИФ на трихомониаз, является комплексным и состоит из чистого ФИТЦ (флюоресцеина), этидиум бромида (2,7-диамино-10-этил-9-фенилфенантридиум бромида) и метиленового синего Эванса. При исследовании флюоресценции только одного реактива ФИТЦ, не связанного с трихомонадами, в виде водного раствора, проявляются два ярких максимума интенсивности флюоресценции. Первый, более выраженный максимум в области длины волны 530 нм соответствует чистому флюоресцеину, второй максимум в области длины волны 670 нм – является наложением максимумов интенсивности флюоресценции двух красителей этидиум бромида и метиленового синего. При одновременном наличии трех красителей и их ассоциативного взаимодействия друг с другом и с клеткой трихомонады в суммарных спектрах флюоресценции трихомонад, снятых с сухих мазков, наблюдается некоторое снижение флюоресценции в коротковолновой области (в зеленой) и увеличение выраженности полосы флюоресценции с максимумом в более длинноволновой области спектра (в красной). Подобная особенность спектров флюоресценции наблюдается у клеток, окрашенных одновременно флюоресцеином и хотя бы одним из красителей – либо этидиум бромидом, либо метиленовым синим, и детально описана В.Н. Карнауховым (2002) [5]. Один из предположительных механизмов данного явления заключается в сдвиге спектра флюоресценции в область более длинных волн λ>600 нм за счет наличия донорно-акцепторной пары красителей [5].

Полученные спектры отражают интенсивность флюоресцентного свечения в случае типичных и атипичных форм *T. vaginalis* (табл. 1). Спектры флюоресценции показали, что интенсивность флюоресцентного свечения типичных форм трихомонад была в 2-4 раза выше интенсивности флюоресценции атипичных форм и составила в среднем I=2,76 отн. ед. Интенсивность флюоресценции атипичных форм трихомонад составила в среднем I=0,90 отн. ед. Максимум интенсивности флюоресцентного свечения типичных и атипичных форм трихомонад приходился в среднем соответственно в область длины волны λ=664 нм и λ=663 нм, чаще всего при λ=670 нм (табл. 1).

Спектры флюоресценции типичного и атипичного штаммов *T. vaginalis* представлены на рисунке 1.

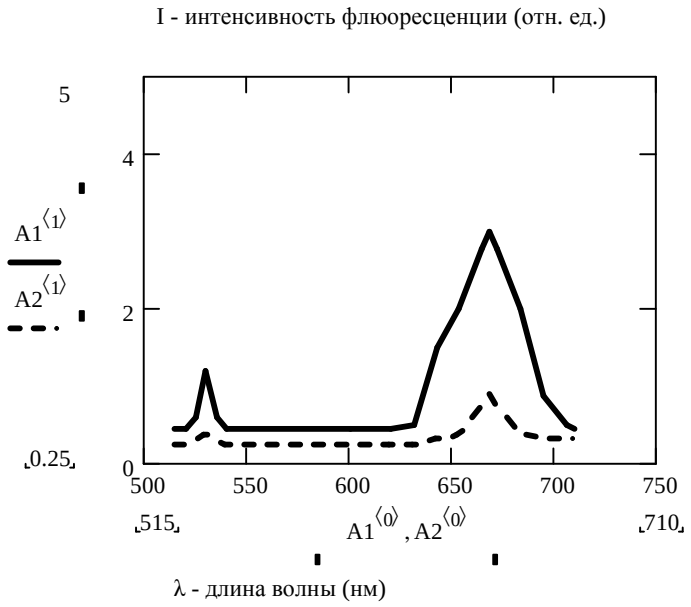


Рис. 1. Спектры синхронного сканирования флюоресценции штаммов Trichomonas vaginalis.
A1 ——— спектр синхронного сканирования флюоресценции типичного штамма трихомонады.
A2 – – – спектр синхронного сканирования флюоресценции атипичного штамма трихомонады.

Типичный штамм *T. vaginalis*, полученный от больной с диагнозом хронического аднексита, проявлял в нРИФ при микроскопии ярко-зеленое свечение. Атипичный штамм *T. vaginalis* получен в культуре из типичных клеток трихомонад и проявлял при микроскопии в нРИФ менее яркую зеленую люминесценцию. Спектры

флюоресценции типичного и атипичного штаммов *T. vaginalis* имели выраженный максимум интенсивности флюоресцентного свечения, приходящийся в область длины волны λ=670 нм, но существенно отличались интенсивностью флюоресценции (рис. 1). Интенсивность флюоресценции типичного штамма была в 4,3 раза выше интенсивности флюоресценции атипичного штамма и составила I=3,0 отн. ед. Интенсивность флюоресценции атипичного штамма *T. vaginalis* составила I=0,7 отн. ед.

Спектры флюоресценции отражают адсорбционные характеристики ФИТЦ к определенной форме трихомонад. Различие в интенсивности флюоресцентного свечения трихомонад можно объяснить различной степенью адсорбции флюорофора на поверхности типичных и измененных клеток возбудителя. Антигены типичных форм трихомонад в большей степени комплементарны антииммуноглобулинам, меченым ФИТЦ, это приводит к связыванию большего количества флюоресцеина на поверхности клеток трихомонад, что проявляется более высокой интенсивностью флюоресценции. Атипичные формы трихомонад имеют другие поверхностные антигены, вследствие этого антигены оболочки слабо взаимодействуют непрямым способом с антииммуноглобулинами, мечеными флюоресцеином, что обуславливает флюоресценцию таких форм, характеризующуюся меньшей интенсивностью флюоресцентного свечения.

Интенсивность флюоресценции при использовании флюорофоров с постоянным квантовым выходом пропорциональна концентрации флюорофора, связанного с биополимером (микробом), и как следствие – концентрации самого биополимера (микроба) [5]. Исследована зависимость интенсивности флюоресценции трихомонад от концентрации возбудителя. Согласно экспериментально полученным данным построен график зависимости интенсивности флюоресценции трихомонад от концентрации типичных клеток *T. vaginalis* в культуральной пробе (рис. 2).

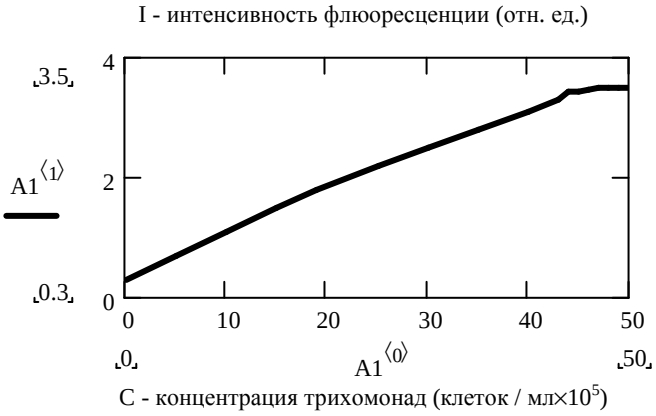


Рис. 2. Изменение интенсивности флюоресценции в зависимости от концентрации типичных форм трихомонад в культуре.
A1 ▬ кривая зависимости интенсивности флюоресценции от концентрации типичных форм трихомонад в культуре (усредненный экспериментальный вариант).

Кривая, построенная по усредненным экспериментальным данным, показывает пропорциональную зависимость интенсивности флюоресценции трихомонад от концентрации типичных клеток простейших. При незначительной концентрации типичных форм трихомонад наблюдается низкое значение интенсивности флюоресценции, в дальнейшем с увеличением концентрации типичных клеток *T. vaginalis* интенсивность флюоресценции увеличивается, а при увеличении концентрации трихомонад выше 5×10^6 клеток/мл интенсивность флюоресценции остается постоянной величиной. Полученные экспериментальные результаты описываются аналитическим соотношением вида:

$$I(c) = I_0 \times (1 - e^{-k \times c}),$$

где I – интенсивность флюоресценции трихомонад (отн. ед.); I_0 – максимальное значение интенсивности флюоресценции штамма (отн. ед.); e – основание натурального логарифма, e=2,72; k – характерная константа, вычисленная из экспериментальных данных, k=0,029; c – концентрация штамма *T. vaginalis* в культуральной пробе (клеток/мл). Вычисленный по приведенной формуле график зависимости интенсивности флюоресценции трихомонад от концентрации типичных клеток представлен на рисунке 3. Данный график показывает, что с увеличением концентрации штамма *T. vaginalis* на различные порядки ($>10^6$ клеток/мл) кривая зависимости асимптотически стремится к своему естественному пределу – максимальному значению интенсивности флюоресценции штамма *T. vaginalis*. Отмеченная особенность объясняется тем, что начиная с определенного значения концентрации трихомонад ($>10^6$ клеток/мл), количество связавшегося ФИТЦ с типичными формами возбудителя достигает максимального значения и в дальнейшем практически не изменяется, что обуславливает постоянную величину интенсивности флюоресценции трихомонад при значительном увеличении их концентрации.

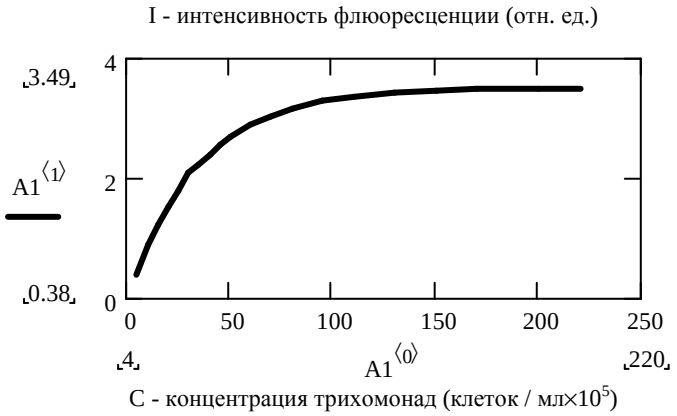


Рис. 3. Изменение интенсивности флюоресценции в зависимости от концентрации типичных форм трихомонад в культуре.
A1 ▬ кривая зависимости интенсивности флюоресценции от концентрации типичных форм трихомонад в культуре (теоретически вычисленный вариант).

Заключение. Индикация влагалищных трихомонад возможна методом нРИФ, которую оценивают при помощи люминесцентной микроскопии и спектрофлюоресцентного анализа. Выявление форм влагалищных трихомонад методом нРИФ происходит по специфической флюоресценции возбудителя, наблюдаемой с помощью люминесцентной микроскопии. Спектрофлюоресцентный анализ позволяет регистрировать интенсивность флюоресценции трихомонад и показывает на более высокую интенсивность флюоресцентного свечения у типичных форм возбудителя. Непрямая РИФ может использоваться как экспресс-метод в диагностике урогенитального трихомониаза и позволяет идентифицировать различные формы возбудителя, что особенно важно при хроническом, бессимптомном течении инфекционного процесса.

Таблица 1

Характеристика люминесценции трихомонад в непрямой РИФ, определенная при помощи спектрофлюоресцентного анализа

Штаммы трихомонад, N=35; C=37×10^5 клеток/мл	**I (интервал)**	**I (среднее значение)**	**λ (интервал)**	**λ (среднее значение)**
Типичные штаммы, N=15	2,1-3,5	2,76	646-684	664
Атипичные штаммы, N=20	0,3-1,3	0,90	650-670	663

Примечания:
I – интенсивность флюоресценции форм трихомонад (отн. ед.)
C – концентрация трихомонад (клеток/мл)
N – количество штаммов
λ – длина волны (нм)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барковский В.Ф., Горелик С.М., Городенцева Т.Б. Физико-химические методы анализа. – М.: Высшая школа, 1972. – 344 с.
2. Беднова В.Н., Дмитриев Г.А., Васильев М.М. [и др.] Лабораторная диагностика мочеполового трихомониаза. Пособие для врачей – лаборантов. – М.: ЦНИКВИ, 1997. – 24 с.
3. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. – М.: БИНОМ, 2007. – 320 с.
4. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / под ред. В.П. Адаскевича. – М.: Медицинская литература, 2006. – 264 с.
5. Карнаухов В.Н. Люминесцентный анализ клеток. – Пущино: Аналитическая микроскопия, 2002. – 131 с.
6. Чураков А.А., Куличенко А.Н., Суворов А.П. [и др.]. Сравнительная оценка диагностической значимости методов лабораторной диагностики трихомониаза // Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 2005. – № 3. – С. 22-25.
7. Bastida-Corcuera F.D., Okumura C.Y., Colocoussi A. [et al.]. Trichomonas vaginalis lipophosphoglycan mutants have reduced adherence and cytotoxicity to human ectocervical cells // Eukaryot. Cell. – 2005. – Vol. 4, № 11. – P. 1951-1958.

8. Bhatt R., Pandit D., Deodhar L. Detection of serum antitrichomonal antibodies in urogenital trichomoniasis by immunofluorescence // J. Postgrad. Med. – 1992. – Vol. 38, № 2. – P. 72-74.
9. Crucitti T., Jespers V., Mulenga C., Khondowe S. Trichomonas vaginalis is highly prevalent in adolescent girls, pregnant women, and commercial sex workers in Ndola, Zambia // Sex. Transm. Dis. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 45-51.
10. Diaz N., Dessi D., Dessole S. [et al.]. Rapid detection of coinfections by Trichomonas vaginalis, Mycoplasma hominis, and Ureaplasma urealyticum by a new multiplex polymerase chain reaction // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 30-36.
11. Hussein E.M., Atwa M.M. Infectivity of Trichomonas vaginalis pseudocysts inoculated intra-vaginally in mice // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2008. – Vol. 38, № 3. – P. 749-762.
12. Yoon K., Kim K.M., Ahn M.H. [et al.]. Detection of IgG antibodies with immunofluorescent antibody technique in human trichomoniasis // Kisaengchunghak. Chapchi. – 1987. – Vol. 25, № 1. – P. 7-12.
13. Kummer S., Hayes G.R., Gilbert R.O. [et al.]. Induction of human host cell apoptosis by Trichomonas vaginalis cysteine proteases is modulated by parasite exposure to iron // Microb. Pathog. – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 197-203.
14. Patel S.R., Wiese W., Patel S.C. [et al.]. Systematic review of diagnostic tests for vaginal trichomoniasis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 8, № 5-6. – P. 248-257.

Морева Жанна Германовна, старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 153025, г. Иваново, ул. Мальцева, 46, тел. 89092462618. e-mail: morevash@mail.ru

Васильев Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела инфекционных урогенитальных заболеваний ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России, Россия, 107076, г. Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6, тел. 89037230111.

Миронов Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. (495) 629-71-19, e-mail: profmironov@mmascience.ru

Алентьев Александр Николаевич, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры общей физики ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный энергетический университет», Россия, 153003, г. Иваново, ул. Рабфаковская, 34, тел. 89206709236.

УДК [618.33:616–053.1]-07:574.2] (470.46)
© М.В. Музыка, М.В. Штепо, С.В. Лапеко, Е.Н. Гужвина, Л.А. Бахмутова, 2011

М.В. Музыка[1], М.В. Штепо[2], С.В. Лапеко[3], Е.Н. Гужвина[2], Л.А. Бахмутова[2]

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ АСТРАХАНИ

[1]МУЗ «Ахтубинская центральная районная больница», г. Ахтубинск
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[3]МУЗ «Клинический родильный дом», г. Астрахань, Россия

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – патология, приводящая к тяжелым функциональным и органическим изменениям в органах и системах плода. Она возникает вследствие воздействия патологических факторов. Частота ЗВУР, по данным различных авторов, колеблется от 4% до 17 %, при этом изучение данной патологии остается чрезвычайно актуальной проблемой педиатрии. Проведен сравнительный анализ перинатальных факторов риска рождения детей с ЗВУР за 20 лет. Установлено, что выросла сила влияния юного возраста рожениц, вредных привычек, самопроизвольных выкидышей и антенатальной гибели плода в анамнезе, угрозы прерывания и плацентарной недостаточности. Знание ситуации позволит планировать профилактические мероприятия.

Ключевые слова: *задержка внутриутробного развития, перинатальные факторы риска, плацентарная недостаточность.*

M.V. Muzyuka, M.V. Shtepo, S.V. Lapeko, E.N. Guzvina, L.A. Bahmutova

PERINATAL RISK FACTORS OF CHILDBIRTH WITH RETENTION OF INTRAUTERINE DEVELOPMENT IN THE ECOLOGICAL CONDITIONS OF ASTRAKHAN

The retention of intrauterine growth is the pathology leading to serious functional changes in the organs and systems of fetus. It appears as the result of pathological factors influence. There were made the comparative analysis of perinatal risk factors in birth among children with retention during the last 20 years. It was stated that influence of age in parturient persons was of great importance, some bad habits, abortions, antenatal fetus death in anamnesis, placental insufficiency. The knowledge of situation will give the possibility to plan prophylactic measures.

Key words: *retention of intrauterine development, perinatal risk factors, placental insufficiency, gestational age.*

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – патология, имеющая мультифакториальную природу [3, 5]. Плод, развивающийся в условиях хронической гипоксии, рожденный с признаками ЗВУР, часто имеет тяжелые функциональные и морфологические изменения в органах и системах, особенно в центральной нервной, которые приводят к формированию патологии в неонатальном и других периодах детства. Несоответствие размеров ребенка его гестационному возрасту может быть генетически детерминировано, зависеть от расовых, конституциональных особенностей [2]. Однако в большинстве наблюдений ЗВУР возникает вследствие воздействия тех или иных патологических факторов. В последние годы для определения риска неблагоприятного исхода беременности принято выделять четыре группы причин: социально-биологические, акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности [5].

В нашем регионе, как и в любом другом, могут быть свои особенности влияния указанных факторов риска на формирование здоровья плода, которые со временем могут изменяться. Так, за последние 20 лет произошел рост заболеваемости новорожденных детей в г. Астрахани, вырос удельный вес ЗВУР, как среди доношенных, так и недоношенных детей. В какой-то степени мы связываем это с улучшением диагностических возможностей, но считаем необходимым провести сравнительный анализ динамики перинатальных факторов риска ЗВУР плода и новорожденного за 20 лет [1].

Следует учесть, что в г. Астрахани за изучаемый промежуток времени произошли значительные социально-экономические, демографические и экологические изменения. Приграничное положение города обусловило особенно интенсивную миграцию населения из республик Северного Кавказа и Средней Азии, и в настоящее время в нашем регионе проживают люди более 130 национальностей со своими этническими, религиозными и культурными особенностями. Разработка и освоение в течение последних десятилетий Аксарайского газового месторождения, функционирование ряда предприятий по переработке газа в 65 км от г. Астрахани, несомненно, внесло определенный вклад в нарастающую заболеваемость детского населения не только в санитарно-защитной зоне, но и в областном центре [4, 7].

Цель исследования: выявить факторы, оказывающие влияние на возникновение и рост ЗВУР в г. Астрахани.

Материалы и методы. По статистическим данным МУЗ «Клинический родильный дом» г. Астрахани (единственный роддом города на 230 коек) в 1989-1990 гг. из числа живорожденных детей диагноз ЗВУР был поставлен 576 (4,8%) детям; в 2008 г. и 2009 г. частота ЗВУР составила 355 детей (7,9%) и 486 детей (10,8%) соответственно, всего за 2 года – 841 ребенок ($p<0,05$).

Нами проведен дисперсионный анализ влияния различных перинатальных факторов риска на рождение детей с ЗВУР по материалам указанного лечебно-профилактического учреждения за 1989-1990 гг. и 2008-2009 гг. Всего проанализировано методом сплошного наблюдения 10216 (1989-1990 гг.) и 9450 (2008-2009 гг.) историй родов и методом несплошного наблюдения – соответственно 296 и 418 историй родов и историй развития доношенных детей со ЗВУР. При дисперсионном анализе выявлялся ряд параметров, в том числе достоверность силы влияния. Использовалась методика расчета, приведенная в монографии Н.А. Плохинского [6]. Кроме изучения перинатальных факторов риска мы оценивали степень ЗВУР по антропометрическим показателям (региональные центильные таблицы), по шкале зрелости Г.М. Дементьевой [2], по клиническому течению раннего неонатального периода и ряду клинико-лабораторных показателей. По этим признакам, с учетом предложенной Г.М. Дементьевой классификации [2], мы разделили детей по вариантам ЗВУР (гипотрофический, гипопластический и диспластический) и изучили в каждом из этих вариантов значимость в их генезе различных перинатальных факторов, а также сравнили их между собой и с контрольной группой (относительно здоровые доношенные дети n=300).

Результаты и обсуждение. Проведенный сравнительный многофакторный анализ имел следующие результаты. При использовании метода сплошного наблюдения (10216 и 9450 историй родов в 1989-1990 гг. и 2008-2009 гг.) из социально-биологических факторов риска ЗВУР обращали на себя внимание рост частоты встречаемости юного возраста рожениц (в 1990 г. – 468 (4,5%), в 2008-2009 – 592 (5,8%) ($p<0,05$)), а также возрастных (старше 35 лет) рожениц (от 551 (5,4%) до 1323 (12,9%) ($p<0,05$)); вредных привычек (от 192 (1,9%) до 683 случаев (6,7%) ($p<0,001$)).

При анализе силы влияния данных показателей на рождение детей с ЗВУР достоверным оказалось влияние юного возраста (коэффициент достоверности Фишера 2,85 в 1989-1990 гг. и 4,85 в 2008-2009 гг., $p<0,05$).

Из факторов акушерско-гинекологического анамнеза, как и в 1990 году, наибольшая сила и достоверность влияния в 2008-2009 гг. оказались у следующих видов патологии: самопроизвольный выкидыш в анамнезе (в 1990 г. коэффициент Фишера – 6,36; в 2008-2009 гг. – 5,88) ($p>0,05$), многочисленные и осложненные аборты (соответственно 7,21 и 6,38, ($p<0,05$)), преждевременные роды в анамнезе (4,14 против 5,78) ($p>0,05$). Привлекает внимание рост достоверного влияния фактора мертворождения в анамнезе (в 1990 г. было 2,85, в 2008-2009 гг. – 4,12 ($p<0,05$)).

Из осложнений беременности наиболее высокий коэффициент Фишера в 2008-2009 годах имели поздние гестозы – 6,18 (в 1990 г. данный коэффициент составил 4,88) ($p<0,05$), анемии – 5,88 (против 3,96 в 1990 г.) ($p<0,05$). В 2008-2009 гг., по сравнению с 1990 г., возрос показатель силы влияния угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности примерно в два раза ($p<0,05$).

Из экстрагенитальной патологии в изученный период на первом месте оказались вегетососудистые дистонии, причем, если в 1990 г. коэффициент достоверности силы влияния составлял 2,85, то через 20 лет он достиг 4,98 ($p<0,05$).

Таким образом, за прошедшие 20 лет в регионе произошли большие изменения не только в структуре перинатальных причин, но и в значимости отдельных факторов риска рождения детей с ЗВУР, таких, как юный возраст рожениц, вредные привычки, самопроизвольные выкидыши, антенатальная гибель плода в анамнезе, угроза прерывания и плацентарная недостаточность, гестозы. Причем, при детальном анализе зависимости степеней ЗВУР от факторов риска оказалось, что при гипотрофическом варианте ЗВУР наиболее достоверно влияние поздних гестозов и анемии беременных, при гипопластическом варианте – урогенитальных инфекций и эндокринной патологии, а при диспластическом – юного возраста и возраста старше 35 лет у матери, вредных привычек, самопроизвольных выкидышей и мертворождений в анамнезе. Учет этих данных позволит осуществить планирование и проведение своевременных и адекватных мер профилактики указанной патологии новорожденных и детей раннего возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бахмутова Л.А. Многофакторный анализ перинатальных факторов риска рождения детей с нарушениями внутриутробного развития // Экология человека. – № 12. – 2006. – С. 32-34.
2. Дементьева Г. М. Клинико-патогенетическая характеристика новорожденных с задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1984 – 325 с.
3. Евстифеева Г.Ю., Альбакасова А.А., Ветеркова З.А., Воропаева И.Н. Распространенность и структура синдрома внутриутробной задержки развития плода по данным эпидемиологических исследований // Материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество». – Москва, 2010. – С. 46.
4. Лычманова Н.Н, Полянина Э.З., Тагирова Г.К. Особенности постнатальной адаптации у детей, перенесших внутриутробную и интранатальную гипоксию в экологических условиях Астраханской области. Медико-экологические аспекты адаптации. // Труды АГМИ, Астрахань – 1997. – Т. 2 (26). – С. 25.
5. Медведев М.В., Юдина Е.В. Задержка внутриутробного развития плода. – М., 1998. – 256 с.
6. Плохинский Н.В. Биометрия. – М.: Изд-во МГУ, 1970. – 272 с.
7. Черкасов Н.С., Бахмутова Л.А., Каргина Н.Л. [и др.]. Экологические аспекты адаптации новорожденных детей в г. Астрахани / // Труды АГМА, Астрахань. – 1996. – Т. 3 (27). – С. 135-139.

Музыка Марина Васильевна, врач-неонатолог МУЗ «Ахтубинская центральная районная больница», Россия, Астраханская обл., г. Ахтубинск, ул. Саратовская, 38.

Штепо Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Лапеко Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая детским отделением МУЗ «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, 82.

Гужвина Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Бахмутова Люция Анваровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой перинатологии с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 577.112:616-053.21.5
© А.А. Муравьева, О.В. Зинченко, А.Н. Обедин, 2011

А.А. Муравьева, О.В. Зинченко, А.Н. Обедин

НОВЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АДЕКВАТНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРОЕМ

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Уровень субстанции Р (Subst P) в крови определяли методом ИФА у 100 больных с острым и хроническим геморроем до операции и через 1, 2, 3 суток после оперативного лечения в 2 группах: основной (пациенты, получавшие послеоперационное обезболивание по модифицированной авторами методике эпидуральной аналгезии с каудальным направлением катетера) и контрольной (получавшим послеоперационное обезболивание по традиционной методике: нестероидные противовоспалительные средства и опиоиды). Уровень Subst P в основной группе в первые сутки после операции наблюдения не превышал аналогичные показатели контрольной группы (Me=0,2 нг/мл при p=0,1). Эти значения в дальнейшем повышались к третьему дню после операции среди больных контрольной группы (Me=3,72 нг/мл), достоверно отличаясь от данных группы сравнения (p=0,04).
Ключевые слова: *геморрой, хирургическое лечение, субстанция Р.*

A.A. Muravyeva, O.V. Zinchenko, A.N. Obedin

A NEW WAY OF DETERMINATION OF ADEQUACY IN POSTOPERATIVE ANESTHESIA OF PATIENTS WITH HEMORRHOIDS

The level of substance P (Subst P) in the blood was defined by the method of IVA in 100 patients with acute and chronic hemorrhoids before operation and in 1, 2, 3 days after operative treatment in 2 groups: main (patients received postoperative anesthesia according to modificated methods of epidural analgesia with caudal catheter proposed by the authors) and control (patients received postoperative anesthesia in traditional way: nonsteroid antiinflammatory means and opioides). The level of Subst P in the main group during the first day after operation didn't show the increase of the similar data in control group (Me=0,2 ng/ml in p=0,1). These figures increased to the third day after the operation among the patients of the control group (Me=3,72 ng/ml), significantly differed from data of comparative group (p=0,04).
Key words: *hemorrhoids, operative treatment, substance P.*

Проблема обезболивания и объективной оценки болевого синдрома у больных хирургического профиля является актуальной проблемой современной медицины. Многие исследователи отмечают особенность течения послеоперационного периода у больных с геморроем ввиду анатомо-физиологических особенностей зоны оперативного вмешательства [1, 3, 7]. Ряд исследователей отмечает значительное повышение концентрации субстанции Р при развитии болевого стресса [2, 5, 9].

Отсутствие единых подходов к объективной оценке выраженности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде требует поиска новых решений проблемы [2, 3, 4, 7, 8]. Не существует единого мнения и о способах ранней диагностики неадекватной аналгезии после хирургического вмешательства. Ряд авторов считает, что в большинстве случаев причиной этого является особенность зоны проведения хирургического вмешательства, травматичность проводимой операции и индивидуальные особенности организма пациента [8, 9].

На сегодняшний день отсутствуют надежные маркеры, позволяющие оценивать адекватность обезболивания и степень выраженности хирургического стресса у хирургических больных, включая колопроктологических [4, 5]. В последние годы увеличился интерес к нейропептидам и, в особенности, к тем из них, которые определяются в высокой концентрации в тканях периферической и центральной нервной системы. Одним из них является субстанция Р (Subst P) – возбуждающий медиатор, ответственный за ноцицептивные эффекты и выделяющийся при повреждении тканей из нервных окончаний типа С [5, 6, 9].

Цель исследования: определение прогностической значимости Subst P в качестве надежного маркера неадекватной послеоперационной аналгезии у больных с геморроем.

Материалы и методы. В проспективное нерандомизированное контролируемое исследование были включены 100 больных с геморроем, находившихся на лечении в отделении колопроктологии МУЗ «2-я городская клиническая больница г. Ставрополя» в 2010 году.

Критерии включения: 1) наличие у пациента острого или хронического геморроя в стадии обострения; 2) проведение хирургического вмешательства после установления диагноза; 3) выраженность болевого синдрома при первом акте дефекации на 3 сутки после проведенного оперативного вмешательства (контрольными точками в исследовании были выбраны: субъективная оценка выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговй шкале (ВАШ) на 1 и 3 сутки после проведения хирургического вмешательства).

Все пациенты были разделены на 2 равные группы: основная (n=50) – обезболивание в послеоперационном периоде проводилось с применением модифицированной авторами методики продленной эпидуральной аналгезии с каудальным направлением эпидурального катетера; контрольная (n=50) – пациенты, получавшие традиционную схему послеоперационного обезболивания с комбинированным применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и опиодных аналгетиков.

У всех пациентов определяли в плазме крови концентрацию Subst P на 1, 2 и 3 сутки после проведения оперативного вмешательства.

Определение Subst P в сыворотке крови проводилось методом ИФА на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов («BCM Diagnostics»).

Пациентам обеих групп на всех этапах оказания медицинской помощи проводилось комплексная терапия с соблюдением общепринятых принципов лечения в хирургии и анестезиологии-реаниматологии.

Проводился мониторный контроль витальных функций: ЭКГ, мониторинг систолического, диастолического и среднего артериального давления неинвазивным методом, насыщения тканей кислородом (SaO2). Контролировался гематокрит. Определялись следующие показатели крови: общий белок, Na^+, Ca^{2+}, K^+, сахар, креатинин, мочевина, печеночные ферменты (аминотрансферазы и щелочная фосфатаза).

Анализ достоверности различий в группах проводился методами вариационной статистики с использованием программы «Statistica 6.0». При анализе результатов исследования определяли медиану (Me), межквартильный размах (25-75%). Полученные данные изучены с целью выбора адекватного метода статистического анализа по критерию Шапиро-Уилка. Результат (p=0,36) свидетельствовал о необходимости применения методов непараметрической статистики. Для анализа статистической достоверности между группами применялся критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. При анализе данных были обнаружены достоверные различия по сравниваемым группам в разные сроки после хирургической операции (табл.).

До оперативного вмешательства уровень Subst P у пациентов основной и контрольной групп достоверно не превышал аналогичные показатели у здоровых людей, Me данного показателя была равна соответственно 0,22 нг/мл и 0,23 нг/мл (межквартильный размах соответственно – 0,087-1,7 и 0,06-5,6) при p=1,0.

Через 1 сутки после операции Me уровня Subst P у пациентов основной группы составляла 0,2 нг/мл (межквартильный размах был равен 0,087-2,73 нг/мл), причем достоверные различия между основной и контрольной группами в эти сроки также отсутствовали (p=1,0). В этот период отсутствовали жалобы на проявления болевого синдрома со стороны пациентов основной группы и оценка по шкале ВАШ не превышала 1-2 баллов.

При анализе показателей в контрольной группе было обнаружено, что на второй день наблюдения уровень Subst P значимо превысил исходные показатели в данной группе наблюдения. Me при этом составила 0,83 нг/мл, межквартильный размах – 0,075-5,7 нг/мл при p=0,049

Наиболее интересными оказались результаты наблюдения на третьи сутки после проведения оперативного вмешательства. При этом отмечены существенные и статистически значимые различия между пациентами различных групп наблюдения.

В динамике уровень Subst P прогрессивно снижался у пациентов основной группы наблюдения, Me показателя при этом составляла к третьим суткам после оперативного вмешательства 0,07 нг/мл, межквартильный интервал был равен 0,069-0,71 нг/мл.

Таблица

Динамика показателей Subst P по группам наблюдения в зависимости от дня, прошедшего после операции

День наблюдения	**Уровень Subst P, нг/мл**					
	Основная группа (n=50)			**Контрольная группа (n=50)**		
	Me	**Мажквартильный размах**		**Me**	**Межквартильный размах**	
		25%	**75%**		**25%**	**75%**
1 сутки	0,2	0,087	2,73	0,21	0,06	5,63
2 сутки	0,36	0,32	0,45	0,83**	0,075	5,70
3 сутки	0,07*/**	0,069	0,71	3,72**	1,47	5,94

Примечания: * - p < 0,05 при оценке по критерию Вилкоксона в сравнении с аналогичными показателями пациентов контрольной группы; ** - p < 0,05 при оценке по критерию Вилкоксона в сравнении с исходными данными пациентов контрольной группы

Аналогичное значение нейропептида у больных контрольной группы составило соответственно 3,72 нг/мл при межквартильном размахе равном 1,47-5,94 нг/мл и при p=0,04. Отмеченные различия в анализируемых группах статистически значимы.

Указанные различия в динамике показателей концентрации Subst P в группе контроля и основной группе к третьим суткам (увеличение в контрольной и снижение в основной группах наблюдения) соответствовали и степени выраженности болевого ощущения среди пациентов: оценка по ВАШ в основной группе составила 0-1 балл, тогда как в контрольной группе эта оценка равнялась 4-6 баллам.

При контроле биохимических показателей в сравниваемых группах не было отмечено достоверных различий в уровне печеночных ферментов, мочевины, креатинина.

Учитывая отчетливо выраженные различия по группам и связь динамики показателя с субъективным ощущением боли у пациентов после оперативного вмешательства следует предположить, что данный нейро-

пептид может выступать в роли объективного критерия степени выраженности болевого синдрома после хирургических манипуляций на прямой кишке.

Выводы.

1. У больных с геморроем при использовании традиционной схемы обезболивания с применением комбинированного введения опиоидов и НПВС уровень Subst P в крови значительно превышает показатели пациентов здоровых новорожденных и детей без осложнений в послеоперационном периоде.

2. Динамическое нарастание его уровня в крови больных геморроем свидетельствует о неадекватности проводимой аналгезии в раннем послеоперационном периоде, что подтверждается также изменением в оценке болевого ощущения по шкале ВАШ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Дизрегуляционные механизмы патологической боли // Дизрегуляционная патология / под ред. Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – С. 616 –634.
2. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно–двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности // Consilium medicum. – 2001. – № 5. – С. 209–215.
3. Шуматов В.Б., Шуматова Т.А., Балашова Т.В. Влияние эпидуральной анальгезии морфином на NO-образующую активность ноцицептивных нейронов спинальных ганглиев и спинного мозга // Анестезиология и и реаниматология. – 2002. – № 4. – С. 6–8.
4. Asiedu M.N., Tillu D.V., Melemedjian O.K. [et al.]. Spinal protein kinase M ζ underlies the maintenance mechanism of persistent nociceptive sensitization // J. Neurosci. – 2011. – Vol. 31, № 18. – P. 6646-6653.
5. Aubrun F., Langeron O., Quesnel C. [et al.]. Relationship between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 98, Issue 6. – P. 1415-1421.
6. Furlan A.D. Evidence for interferential current to treat musculoskeletal pain remains weak // Clin. J. Sport. Med. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 278-279.
7. Klein C., Lang U., Bükki J. [et al.]. Pain management and symptom-oriented drug therapy in palliative care // Breast Care (Basel). – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. 27-34.
8. Nielsen S, Bruno R. Pharmaceutical drugs: The delicate balance between reducing pain and reducing harm // Drug Alcohol Rev. – 2011. – Vol. 30, № 3. – P. 233-235.
9. Panerai AE. Pain emotion and homeostasis // Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 32., Suppl. 1. – P. 27-29.

Муравьева Алла Анатольевна, ассистент курса анестезиологии кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, тел.: 8 (8652) 35-78-70

Зинченко Олег Васильевич, кандидат медицинских наук, ассистент курса анестезиологии и реаниматологии кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, тел.: 8 (8652) 35-78-70, e-mail: regionar2008@yandex.ru

Обедин Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом анестезиологии и реаниматологии кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, тел.: 8 (8652) 35-84-75, e-mail: volander@mail.ru

УДК 616.345-009-053.2

© О.В. Никандрова, В.М. Делягин, А.А. Джумагазиев, Р.Т. Абдуллаев, 2011

О.В. Никандрова[1], В.М. Делягин[1], А.А. Джумагазиев[2], Р.Т. Абдуллаев[1]

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ПОДРОСТКОВ С СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

[1]ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России, г. Москва

[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Синдром раздраженного кишечника (СРК) по результатам воздействия холодового раздражителя характеризуется избыточной длительно сохраняющейся реакцией вегетативной нервной системы. Повышенная реактивность реализуется не только на отрицательные раздражители (опускание кисти в холодную воду), но и на их отмену (вынимание кисти из холодной воды). Длительный болевой анамнез подростков с СРК, наличие среди них пациентов с дисплазией соединительной ткани, полиалгическим синдромом позволяет предположить, что СРК, наиболее часто выявляемый в возрасте 30-40 лет, начинает формироваться уже в детском возрасте.

Ключевые слова: *синдром раздраженного кишечника, вегетативная реактивность, подростки, дисплазия соединительной ткани.*

O.V. Nikandrova, V.M. Delyagin, A.A. Dzhumagaziev, R.T. Abdullaev

THE PECULIARITIES OF VEGETATIVE REACTIVITY IN TEEN-AGERS WITH SYNDROME OF IRRITATED INTESTINE

The syndrome of irritated intestine (SII) according to the results of influence of cold stimulator may be characterized by increased longevity of reserved reaction of the vegetative nervous system. The increased reactivity is realized not only to negative stimulators (falling the hand into the cold water) but also to their absence (hang up the hand from the cold water). The long pain anamnesis of teen-agers with SII, the presence of patients with dysplasia of connective tissue, polyalgic syndrome may give the possibility to make the conclusion that SII the most frequently diagnosed in the age of 30-40 may begin to form already in the children's age.

Key words: *syndrome of irritated intestine (SII), vegetative reactivity, teen-agers, dysplasia of connective tissue.*

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относительно нередкое состояние, представляющее собой совокупность функциональных расстройств продолжительностью не менее 12 недель на протяжении последних 12 месяцев, проявляющееся болью и/или дискомфортом в животе, метеоризмом, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания изменениями консистенции кала, акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации, выделение слизи) [1]. СРК достаточно часто можно трактовать как одно из проявлений полиалгезического синдрома, так как он сочетается с висцеральной гипералгезией, головными болями, болями в спине, снижением работоспособности [3, 7, 12]. Это мнение полностью соответствует представлениям о дисбалансе вегетативной нервной системы (ВНС) у пациентов с СРК [8], что было зарегистрировано многими способами, в том числе и по результатам раздражения кишечника [5, 9]. Однако в педиатрии экспериментальных работ клинической направленности по данной проблеме недостаточно.

Цель: определить реактивность ВНС по характеру ощущения боли и изменению ритма сердца у подростков с СРК в ответ на стрессовые раздражения.

Материал и методы исследования. Обследовали 30 случайно выбранных подростков, в том числе 14 – с синдромом раздраженного кишечника (1 группа) и 16 – без абдоминальных жалоб (2 группа, контрольная).

Девочек в 1-ой группе было 9, мальчиков – 5, медиана возраста – 16,9 лет (пределы колебаний – 14-18 лет). Диагноз СРК устанавливали по Римским критериям II [5] при исключении гастродуоденита и других состояний, которые могли бы обусловить синдром рецидивирующей боли в животе. Выделить варианты с преобладанием запоров или диареи было сложно, так как запоры на фоне эмоций (экзамены) сменялись поносами. У 13 подростков 1 группы по классификации D. Drossman и соавторов [4] зарегистрировано легкое течение СРК, у 1 – умеренно тяжелое. Синдром болей в животе часто рецидивировал, снижал качество жизни. У 8 подростков 1 группы зафиксированы признаки дисплазии соединительной ткани, что проявлялось избыточной эластичностью кожи (8 детей), синдромом суставной гипермобильности (у 8), долихостеномелией (у 4 подростков), миопией средней степени (у 2), воронкообразной грудной клеткой (у 2). В отдаленном анамнезе 2 детей оперированы по поводу паховой грыжи, 1 – по поводу водянки оболочек яичка, у 1 были два эпизода илеоцекальной инвагинации. У 1 мальчика-подростка была экстрасистолия. В ряде случаев подростки принимали но-шпу и/или пищеварительные ферменты. 5 подростков периодически принимали эмодиум, 4 – линекс.

Во 2-ой группе девочек было 10, мальчиков – 6, медиана возраста – 16,4 года (пределы колебаний 14-18 лет). В период нашего обследования подростки наблюдались у гинеколога (4), уролога-андролога (2), ЛОР-врача (3), офтальмолога (3) или обследовались в рамках предпризывной подготовки. Синдром болей в животе их не беспокоил. Подростков с признаками дисплазии соединительной ткани было 4.

Для обеих групп критерием исключения из исследования была бронхиальная астма в связи с возможной провокацией приступа холодной водой.

Обследования выполняли по модифицированной методике Y. Tousignant-Laflamme и соавторов [10]. Для провоцирования стрессовой реакции подросток помещал кисти рук в холодную воду (t=10ºC). По мнению S. Marchand и соавторов [6], такая процедура вызывает умеренно неприятные ощущения у здоровых лиц.

Каждые 15 секунд проводилась регистрация частоты сердечных сокращений по данным ЭКГ и фиксация неприятных ощущений в условной шкале от 0 (нет неприятных ощущений/боли) до 100 (максимально неприятные ощущения/боль). Исследование выполняли в течение 90 секунд при нахождении рук в холодной воде и в течение 90 секунд после их удаления из воды. До начала эксперимента для адаптации подросток в течение 15 минут находился с наложенными электродами аппарата ЭКГ для записи II отведения в комфортной позе в кабинете врача. За 2 минуты до помещения кистей в холодную воду получали исходные данные.

Все исследования выполнялись при информированном согласии подростков и их родителей, с согласия Ученого Совета и этического комитета. Подростки были предупреждены, что они могут прервать эксперимент в любой момент.

Математическую обработку проводили с определением средних величин, стандартных отклонений, медианы, 25% и 75% доверительного интервала. Достоверность различий оценивали по критерию Манн-Уитни при р меньшем или равном 0,05.

Результаты. Подростки воспринимали тест спокойно и даже с интересом. Как видно из таблицы 1 исходные показатели частоты сердечных сокращений в основной и контрольной группах не различались. При помещении кистей рук в холодную воду подростки 1 группы реагировали резким увеличением частоты сердечных сокращений. На 60, 75 и 90 секундах по мере адаптации частота сердечных сокращений у подростков 1 группы уменьшалась и практически не отличалась от таковой в контрольной группе. На удаление рук из холодной воды подростки с СРК реагировали так же избыточно, с тахикардией, как и на их помещение в воду.

Таблица 1

Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) при стрессовой реакции у подростков с СРК (1 группа) и в контрольной группе (2 группа)

Время воздействия (с)	ЧСС – Исследуемая группа (n=14) (уд./мин)					ЧСС – Контроль (n=16) (уд./мин)					p
	Медиана	Минимум	Максимум	25	75	Медиана	Минимум	Максимум	25	75	
15	92,5	80	115	85,5	96	78	70	95	75	85	0,00043
30	100	90	125	95	117,5	82	68	90	80	90	0,00000
45	92	80	110	90	99	85	75	94	85	90	0,000417
60	90	70	110	82,5	92	86	70	93	80	90	0,423
75	85	70	90	80	90	82	70	95	80	88	0,58
90	80	70	90	77,5	82,5	80	70	95	80	86	0,473
-15	78,5	73	85	75	80	85	75	100	80	85	0,006
-30	75	60	87	70	78	80	70	90	75	85	0,11
-45	75	66	90	70	75,5	75	60	90	75	77	0,47
-60	72	60	84	70	75	70	50	85	60	75	0,40
-75	70	65	80	66	75	63,5	60	75	60	67	0,001
-90	70	63	80	68,5	72,5	70	60	75	65	75	0,79

Примечание: в первом левом столбце – время в секундах в период нахождения кисти в холодной воде (положительные значения) и после удаления руки из воды (отрицательные значения); р – уровень значимости различий по медиане в исследуемой и контрольной группах.

Значительно более наглядными предстали субъективные показатели неприятных ощущений боли в ответ на опускание руки в холодную воду или извлечение ее из воды. Дети 1 группы ярче, эмоциональней, с мимикой описывали свои ощущения.

Как видно из таблицы 2, число баллов, характеризующих неприятные ощущения у подростков с СРК, было достоверно выше, чем в контрольной группе, с первых же секунд и оставалось повышенным, не возвращаясь к исходному состоянию, даже через 90 с после завершения эксперимента.

Таблица 2

Динамика условных показателей интенсивности неприятных ощущений/боли при стрессовой реакции у подростков с СРК (1 группа) и в контрольной группе (2 группа)

Время воздействия (с)	Показатели шкалы боли в баллах										p
	1 группа (n=14)					2 группа (n=16)					
	Медиана	Минимум	Максимум	25	75	Медиана	Минимум	Максимум	25	75	
15	45	30	55	38	50	32,5	20	45	30	35	0,00034
30	50	35	65	45	60	45	40	55	42,5	50	0,0194
45	60	45	70	55	65	50	40	60	45	55	0,0052
60	65	50	80	60	70	55	45	65	52,5	60	0,0039
75	72,5	60	90	65	80	60	45	70	55	65	0,00000
90	77,5	65	90	68	85	62,5	50	70	55	67,5	0,0001
-15	60	40	80	50	75	35	30	45	30	40	0,00001
-30	50	40	75	50	50	35	30	40	30	35	0,00000
-45	47,5	40	70	45	55	30	20	35	30	32,5	0,00000
-60	45	30	60	40	50	20	20	30	20	30	0,00000
-75	40	30	50	30	40	20	15	20	15	20	0,00000
-90	35	30	45	30	40	20	15	20	15	20	0,00000

Примечание: в первом левом столбце – время в секундах в период нахождения кисти в холодной воде (положительные значения) и после удаления руки из воды (отрицательные значения); ; р – уровень значимости различий по медиане в исследуемой и контрольной группах.

Обсуждение. Первое научно-документированное описание состояния, известного в настоящее время как СРК, было дано еще в 1928 году. Состояние определялось как нейрогенный слизистый колит [2]. С той поры многие проявления СРК связывают с дисфункцией вегетативной нервной системы. Известно, что ощущение боли и изменения ритма сердца в ответ на стрессовые раздражители регулируются ВНС. По итогам наших исследований видно, что в покое частота ритма и субъективные ощущения комфорта/дискомфорта у подростков с СРК и в контрольной группе не различались. После начала эксперимента у подростков с СРК выявилась гиперергическая реакция в виде резкого увеличения частоты сердечных сокращений и субъективного ощущения дискомфорта (боли). Последнее чувство сохранялось значительно дольше, чем тахикардия. Причем такая реакция отмечается не только на отрицательный раздражитель (холод), но и на удаление отрицательного раздражителя. А это позволяет предположить, что сниженное качество жизни у пациентов с СРК [11] объясняется не только собственно патологическим состоянием, а внутренним отношением пациента к этому состоянию и к окружающему миру.

Заключение. Подросткам с СРК по результатам воздействия холодового раздражителя свойственна избыточная длительно сохраняющаяся реакция вегетативной нервной системы. Повышенная реактивность ВНС реализуется не только на отрицательные раздражители (опускание кисти в холодную воду), но и на их отмену (вынимание кисти из холодной воды). Длительный болевой анамнез подростков с СРК, наличие среди них пациентов с дисплазией соединительной ткани, полиалгическим синдромом позволяет предположить, что СРК, наиболее часто выявляемый в возрасте 30-40 лет, начинает формироваться уже в детском возрасте. Полученные нами сведения могут использоваться для корригирующих вмешательств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю.Б. Гастроэнтерология. Справочное руководство для практических врачей. – Москва: ИАА «Ремедиум», 2004. – 368 с.
2. Bockus H., Bank J., Wilkinson S. Neurogenic mucous colitis // American Journal of Medical Science. –1928. – Vol. 176. – P. 813-829.
3. Bouin M., Meunier P., Riberdy-Poitras M. [et al.]. Pain hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders: a gastrointestinal-specific defect or a general systemic condition? // Digestive Dis. Sci. – 2001. – Vol. 46. – P. 2542-2548.
4. Drossman D., Camilli M., Whitehead W. American gastroenterological association technical review on irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 95. – P. 701-708.
5. Ersryd A., Posserund I., Abrahamson H., Simron M. Subtyping the irritable bowel syndrome by predominant bowel habit: Rome II versus Rome III // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2007. – Vol. 26. – P. 953-961.
6. Marchand S., Arsenault P. Spatial summation for pain perception: interaction of inhibitory and excitatory mechanisms // Pain. – 2002. – Vol. 95. – P. 201-206.
7. Mayer E., Gebhart G. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia // Gastroenterology. – 1994. – Vol. 107. – P. 271-293.
8. Mertz H., Naliboff B., Munakata J. [et al.]. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 109. – P. 40-52.
9. Posserud I., Syrous A., Lindström L. [et al.]. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P. 1113-1123.
10. Tousignant-Laflamme Y., Goffaux Ph., Bourgault P., Marchand S. Different Autonomic Responses to Experimental Pain in IBS Patients and Healthy Controls // Journal of Clinical Gastroenterology. – 2006. – Vol. 40 (9). – P. 814-820.
11. Simren M., Brazier J., Coremans G., Dapoigny M. [et al.]. Quality of life and illness costs in irritable bowel syndrome // Digestion. – 2004. – Vol. 69. – P. 254-261.
12. Waring W., Chui M., Japp A. [et al.]. Autonomic cardiovascular responses are impaired in women with irritable bowel syndrome // Journal Clin. Gastroenterology. – 2004. – Vol. 38. – P. 658-663.

Никандрова Оксана Викторовна, заочная аспирантка ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, Ленинский проспект, 117, корп. 2, тел. (495) 936-90-76, e-mail: o.v.nikandrova@mail.ru

Делягин Василий Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделом ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, Ленинский проспект, 117, корп. 2, тел. (495) 936-90-76, (495) 935-55-10, e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 48-16-39, (8512) 48-16-42, e-mail: anver_d@ mail.ru

Абдуллаев Руслан Тагирович, старший научный сотрудник ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Минздравсоцразвития России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, Ленинский проспект, 117, корп. 2, тел. (495) 937-50-24

УДК 001.4:61
© Г.Н. Носенко, Т.С. Кириллова, 2011

Г.Н. Носенко, Т.С. Кириллова

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗЫКА НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЫ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Статья затрагивает вопрос о связи языка народной медицины с общеупотребительной лексикой, что объясняет высокую степень мотивированности ее наименований и является существенным фактором сохранения национального характера русской терминологии.
Ключевые слова: *язык, народная медицина, национальный характер, русская терминология.*

G.N. Nosenko, T.S. Kirillova

SOME PECULIARITIES OF PEOPLE'S MEDICINE LANGUAGE

The connection of people's medicine language with common vocabulary explains the high degree of justification of its words. This phenomena is the significant factor of preservation of Russian terminology national character.
Key words: *language, people's medicine, national character, Russian terminology.*

Первоначальный, самый древний вид медицины принято называть народной медициной. Народная медицина представляет собой «совокупность целесообразных приемов лечения, выработанных тысячелетним стихийным народным опытом» [3]. Фундаментальное значение народной медицины состоит в комплексном воздействии на физическое и психическое состояние человека на протяжении всей его жизни от рождения до смерти, а не только в период болезни.

Народная медицина является непосредственной составляющей медицины традиционной, которая является понятием более узким, конкретным и исторически молодым. В основе традиционной медицины «всегда лежит стройное философское, а точнее религиозно-философское учение, в которое органически вплетается эмпирический опыт народного врачевания данного этноса» [10]. Иными словами, оба эти вида медицины одновременно традиционны и народны, так как являются частью традиции и вобрали в себя исторически – культурный опыт народа.

Народная медицина формировалась, в основном, в дописьменную эпоху, когда медицина еще не выделилась в отдельную сферу деятельности, а опыт народного целительства и народного знахарства передавался из уст в уста, и лишь незначительная часть этих сведений вошла в письменные источники и дошла до нас в виде небольшого числа рукописных лекарственников. Это обстоятельство значительным образом влияет на затруднительность процесса выделения терминологической лексики из состава общеобиходного языка.

Большое количество языковых наименований языка народной медицины является результатом прямого чувственного опыта, что объясняется, в первую очередь, тесной взаимосвязью человека и природы. Тот факт, что в древние времена человек не мыслил себя вне природы и искал помощи в лечении от недугов из того, что его окружает, объясняет чрезвычайную близость лексики языка народной медицины общеразговорному языку. Сама жизнь учила человека познавать целебные свойства всего, что его окружает: земля, вода, воздух, животный и растительный мир, камни, металлы и т.п. В старинных народных рецептах превалируют лексические единицы, обозначающие природные источники лечения («лечение нутряным салом»; «лечение парной баней»; «лечение ужалением пчел», «траволечение», «кумысолечение»).

Особенности мифологического мышления служили результатом того, что человек одушевлял природу, наделяя ее чертами, свойственными человеку или животным. Современный человек, употребляя выражение «живая природа», произносит его чисто автоматически, по устоявшемуся шаблону. «Очеловечивание» же природы древним человеком может рассматриваться как «результат психологической адаптации древнего человека к окружающему миру, морально – психологическое, духовное приспособление мира к себе» [8].

В настоящее время наблюдается возрождение многих наименований языка народной медицины («ведунья», «знахарь», «целительство»). Иными словами, наблюдается своеобразная эксплуатация традиционной ми-

фологии, символизации в современном русском языке. Это является свидетельством того, «что слова, обозначающие символы и слова-символы, тесно связаны с культурными, социальными и психологическими представлениями» [1]. Символы использовались с древнейших времен для молений, заклинаний, изгнания порчи, злых духов, болезней. Денотат, сигнификат и коннотат в слове, обозначающем символ, чрезвычайно разнонаправлены. За счет переполнения количества информации, которое заключено в обозначаемом символе, в слове-символе происходит семантический взрыв. Слово «природа» получило в системе российской национальной культуры особое значение, что выражается и во все более распространяющемся способе написания его с заглавной буквы. А это можно считать признаком символизации слова. Признание природы верхом совершенства, основой нашего существования лежит в основе нового типа мышления – экологического, необходимость формирования которого все более проявляется в наступившей эре прагматического рационализма.

В наименованиях симптомов болезней и в некоторых названиях методов лечения также прослеживается непосредственная связь с окружающей средой. Так, например, в языке народной медицины употребляются такие наименования как «накопление ветров» и «ветрогонные средства». Сельский житель, для которого природа со всеми ее проявлениями представляла собой неотъемлемый фон, среду обитания и маркировалась народом языковыми средствами, заметил, что на открытых сельских пространствах ветер начинает «гулять», «бродить», «озоровать». В безветрие он как бы «успокаивается». Этим можно объяснить приобретение словом «ветер» в различных говорах устойчивого значения «пространство вне дома», «внешняя среда» (« с ветру» – с улицы (пермское); «с ветру» – внезапно (алтайское)) [8]. Выражения «ветрогонное средство» и «ветрогонные чаи» употребляются в народной медицине для обозначения средств, направленных на изгнание наружу скопившихся в брюшной полости газов. Термин «скопление ветров» означает скопившиеся в организме газы, поступившие извне.

В номинации лекарственных растений, занимающих одно из ведущих мест в предлагаемых народной медициной методов лечения, предупреждения заболеваний и оздоровления всего организма, преобладающая роль отводится метафоризации: «волчье лыко»; «раковые шейки; «кровохлебка»; «петушиная шпора» (боярышник); «человек – корень» (женьшень). Как известно, метафоризация общеупотребительного слова происходит на основе внешнего сходства или на основе сходств функций называемых понятий. Значительная часть народных названий лекарственных растений обладают прозрачной внутренней формой. В народных названиях растений реализуются собственные представления народа, свой особый способ мышления, национальная индивидуальность. Именно в языковом выражении находят отражение специфические понятийные представления народа. В структуре метафор отражается диалектика субъективного и объективного, когда чувственное, эстетическое воображение позволяет увидеть предмет в новой плоскости, в которой второстепенные, на первый взгляд, свойства и связи выступают как существенные. Образные, метафорические названия лекарственных растений давались зачастую и в силу того, что они лучше запоминались.

Наиболее высокой степенью мотивированности обладают устаревшие народные названия болезней, которые иногда употребляются врачом вместо соответствующего научного термина для доступности их понимания пациентом («плешь»-«аллопеция»; «почесуха»-«пруриго»). Древний возраст народной медицины, зарождение и развитие которой формировалось в эру господства донаучного, преимущественно образного вида мышления, для которого характерна высокая степень субъективности, эмоциональности, сказывалась и на низком уровне объективности, научности в плане разработки диагностики заболеваний. Диагноз зачастую ставился на основании чисто субъективных ощущений пациента и на визуальных признаках патологии. Этот фактор нашел широкое отражение в таких народных названиях как: «трясца»-«малярия»; «вдушь»-«астма»; «кровавая утроба»-«дизентерия». В народных названиях болезней, созданных на базе общеобиходного языка, «находят свое отражение народные верования и представления (например, термин «чахотка» от глагола «чахнуть», и «сухотка» от глагола «сохнуть», «истощаться») [2]. Обусловленность связи языка народной медицины с общеупотребительной лексикой, высокая степень мотивированности входящих в ее состав наименований, можно отнести к одному из существенных факторов сохранения национального, самобытного характера русской терминологии в целом.

Тесная связь лексических единиц языка народной медицины с общеупотребительной лексикой влияет на присутствие невысокого процентного содержания узкоспециальных терминов в составе языка народной медицины. Значительно больше их, конечно же, в научной медицинской терминологии. Резко отличаясь по форме от общеупотребительной лексики («кератоакантома», «тетраплегия»), такие наименования являются «… корпусом специальных терминов, именующих специфичные для каждой конкретной области знания реалии, понятия, категории» [4]. Данная группа лексических единиц, как правило, определяет степень научности науки. При этом, чем «наука «научнее», тем больший вес в ее структуре получает язык и тем более значимым становится вопрос о терминологии» [9]. Язык науки всегда стремится к точности, логичности, он обладает своеобразным консерватизмом, который проявляется в том, что в течение длительного времени используется один и тот же набор терминов, значения которых уточняются или меняются в зависимости от современного уровня знания [5].

Терминологичность знака прямо пропорциональна количеству сведений, которые необходимы для идентификации его понятийного содержания. В научной медицине, а в наивысшей степени в точных науках, для идентификации значения терминологического наименования требуется обширный объем сведений. Понятия,

которые закреплены за терминологическими единицами народной медицины, наиболее тесным образом входят в жизнь человека, они непосредственно связаны с широким кругом его интересов и деятельности. Эти понятия «как бы отражают весь багаж накопленного человеческого опыта, анализируя и классифицируя его при этом» [7]. Чем меньше степень участия человека в формировании объекта области знания или деятельности, тем больше в его языке доли естественного, т.е. языкового материала и, соответственно, меньше искусственного.

В качестве иллюстрации к данному утверждению может послужить классификация растительного и животного мира, созданная К. Линнеем. В течение двух столетий эта классификация не претерпевает каких-либо серьезных изменений. В качестве противоположного примера можно привести систему организационно-распорядительных документов, подвергающуюся значительным изменениям в связи с изменениями потребностей управления и точки зрения на них [6].

Народная медицина является такой областью деятельности, основные методы которой прошли многовековую проверку, претерпевая незначительные изменения, что и обуславливает не столь фундаментальные изменения ее лексического состава. Как и прежде, среди способов номинации в данной области не находят широкого распространения такие весьма распространенные в современных терминологиях способы как эпонимизация и аббревиация. В частности, это относится к современной научной медицине, которая является одной из наиболее развивающихся областей науки и характеризуется чрезвычайно высоким количеством открытий в различных ее подсистемах. Желание отразить в наименовании специального медицинского понятия вклад конкретного ученого (или группы ученых) влияет на высокое процентное содержание в терминологии научной медицины эпонимичных терминов. Объясняется это явление и тем, что впервые описываемое заболевание сложно отнести к какому-то определенному классу и его часто называют именем исследователя.

Особенность народной медицины, заключающейся в коллективном, народном, обобщенном опыте многовекового врачевания, ограничивает присутствие в составе ее языка фамильных терминов. В качестве наиболее распространенных примеров можно привести такие эпонимы, как «люстра Чижевского»; «аппарат Кратова»; «учение Порфирия Иванова» и другие.

В языке народной медицины встречаются лишь единичные случаи употребления аббревиатур, которые появились в ее составе сравнительно недавно. Причиной появления сокращенной формы наименования является, как известно, связанный со стремительным ростом научно – технического прогресса все возрастающий поток информации и, как следствие этого, необходимость выражения возрастающего объема материала за счет использования наиболее экономных языковых средств. Активное использование аббревиатур в языке науки является своеобразным «пограничным столбом», отграничивающим научные термины от общеупотребительной лексики. Методы народной медицины, в большей своей части, кардинально не подвержены современным техническим инновациям, хотя нельзя и отрицать того факта, что достижения в области физики, биологии, химии способствуют усовершенствованию, корректировке и эффективности этих методов.

Издревле на Руси для лечения, оздоровления и придания жизненных сил использовали «живую воду». «Живая вода» – выражение, употребляемое нашими предками для определения воды, способной придавать невероятные жизненные силы, причем вода эта непременно была чистой родниковой или ключевой. Ее также часто называли «богатырской водой». Сейчас нам понятно, что это – целительные минеральные воды, имеющие еще одно старое название «кислые воды», которое имеет древнерусское название «нарзан», сохранившееся до наших дней, в переводе означающее «богатырь – вода». В основе значения качественного прилагательного «живой», входящего в состав данного словосочетания, лежит репрезентация результатов обыденного познания, заключающаяся в понимании этого прилагательного как «оживляющий, придающий силы». С развитием химии и физики термином «живая вода» стали называть воду, полученную путем электролиза обычной воды в течение 3-8 минут в приборе Кратова. Такая вода, образующаяся около катода, имеет щелочную реакцию и применяется внутрь и наружно для лечения широкого спектра заболеваний.

Новейшие достижения в области биоинформационных разработок способствовали созданию на основе воды так называемого информационного лекарства. По сути – это лечение водой, но не обычной, а дистиллированной, деструктивно «заряженной», полученной на основе феномена воды «запоминать» спектрально-волновые и голографические образы. Такая вода получила название «биологически активная жидкость». Со временем активное распространение получил и сокращенный вариант данного наименования – аббревиатура «БАЖ».

Повышение спроса к методам народной медицины в современном обществе также способствует интенсификации процесса интернационализации лексических реалий данной области медицины. Примером этому служит параллельное функционирование русскоязычных и интернациональных наименованй – «морелечение»-«талассотерапия» (греч. thalassa – море + therapeia – лечение, забота, уход); «грязелечение»-«пелоидотерапия» (греч. pelos – ил, грязь + eides – подобный + therapeia); «водолечение»-«гидротерапия» (греч. hydro – hydor, hydatos – вода, жидкость); «траволечение»-«фитотерапия» (греч. phyton – растение, побег + therapeia). Несмотря на данное обстоятельство, подавляющее большинство лексических наименований, используемых в языке народной медицины, является исконно русскими словами, заимствованными из общего словарного состава русского языка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева Е.А. Семантические особенности слов, обозначающих символы и слова-символы // Единицы языка и их функционирование: Межвузовский сборник научных трудов. Вып. 6. – Саратов: СГАП, 2000. – 198 с.
2. Бабошкина Л.В., Хлыбова С.В. Элементы этимологического анализа в преподавании медицинской терминологии // Язык медицины: Всероссийский межвузовский сборник научных трудов. Вып. 2. – Самара: ООО «ИПК «Содружество»; ГОУВПО «Сам ГМУ», 2007. – 462 с.
3. Горбач И.Н. Медико-терминологический словарь. – М.: АСТ; Мн.: Харвест, 2005. – 176 с.
4. Ивина Л.В. Лингво-когнитивные основы анализа отраслевых терминосистем (на примере англоязычной терминологии венчурного финансирования): Учебно-методическое пособие. – М.: Академический Проект, 2003. – 304 с.
5. Кириллова Т.С. Язык науки и термины // Язык образования и образование языка: материалы международной научной конференции (Великий Новгород, 11-13 июня 2000 года), – Великий Новгород: изд-во НовГУ. – 382 с.
6. Лейчик В.М. Термины и терминосистемы – пограничная область между естественным и искусственным в языке // Вопросы терминологии и лингвистической статистики: сб. научн. ст. – Воронеж, 1976. – С. 3-11
7. Макшанцева Е.А. Специфика семантической структуры термина // Единицы языка и их функционирование: Межвузовский сборник научных трудов. Вып. 6. – Саратов: СГАП, 2000. – 198 с
8. Подюков И.А. Народная фразеология в зеркале народной культуры: Учебное пособие. – Пермь: ПГПИ, 1990. – 127 с.
9. Реформатский А.А. Что такое термин и терминология // Вопросы терминологии. М.: Изд-во АН СССР, 1961. – С. 46-54
10. Сорокина Т.С. История медицины: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 560 с.

Носенко Гульсания Нуртыновна, старший преподаватель кафедры иностранных языков лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43.

Кириллова Татьяна Сергеевна, профессор, заведующая кафедрой иностранных языков лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43.

УДК 618.14-002:616-07-08

© Р.В. Павлов, М.С. Кундохова, 2011

Р.В. Павлов[1], М.С. Кундохова[2]

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВОВ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГУЗ «Диагностический клинический центр № 1» УЗ ЮЗАО, г. Москва, Россия.

С целью разработки таблицы для прогнозирования рецидивов эндометриоза проведено проспективное исследование результатов хирургического лечения 600 пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Для сравнительного анализа использованы непараметрические статистические критерии. Формирование прогностических таблиц и определение прогностических порогов осуществлялось с использованием метода Вальда и критерия Кульбака. Прогноз рецидива наружного генитального эндометриоза осуществляется по сумме баллов. Предлагаемая методика позволила разработать прогностическую таблицу рецидивов наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, лечение эндометриоза.*

R.V. Pavlov, M.S. Kundohova

THE PROGNOSIS OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS RECURRENCE

To develop the table for predicting recurrence of endometriosis the prospective study of surgical treatment of 600 patients with external endometriosis was carried out. For comparative analysis nonparametric statistical tests were used. The development of prognostic tables and definition of prognostic thresholds were carried out using the Wald method and Kullback criterion. Prognosis of recurrence of external genital endometriosis was made by the sum of scores. The proposed method gave the possibility to work out the prognostic table of external genital endometriosis recurrence.

Key words: *external genital endometriosis, treatment of endometriosis.*

Высокая частота рецидивов наружного генитального эндометриоза (НГЭ), до 20% которых протекает бессимптомно, определяет актуальность разработки новых методов ранней диагностики и прогнозирования рецидивов этого заболевания. До настоящего времени единственным эффективным методом, позволяющим диагностировать рецидив наружного гениального эндометриоза, остается повторная лапароскопия, на выполнение которой соглашаются далеко не все пациентки [1, 2, 4, 5, 6, 7]. Сложившаяся ситуация определяет актуальность разработки новых критериев, позволяющих прогнозировать рецидив эндометриоза с применением неинвазивных или малоинвазивных методов обследования

Цель исследования: разработка таблицы для прогнозирования и ранней диагностики рецидивов НГЭ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование результатов комплексного лечения 600 пациенток с НГЭ за период с 1999 по 2010 гг. Первую группу составили 265 больных НГЭ, у которых рецидив заболевания был верифицирован во время повторной лапароскопии. Во вторую группу вошли 335 больных НГЭ, рецидив заболевания у которых не был установлен в течение 5-ти лет диспансерного наблюдения. В ходе обследования фиксировался возраст женщин, изучались имеющиеся жалобы, отмечались особенности менструальной, репродуктивной функции, проводился сбор данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. После постановки предварительного диагноза все пациентки основной и контрольной групп перенесли оперативное вмешательство с использованием лапароскопического доступа. Степень распространения НГЭ определялась в соответствии с пересмотренной классификацией Американского общества фертильности r-AFS [8]. У всех больных НГЭ выполнялось иссечение глубоких эндометриоидных гетеротопий и удаление эндометриоидных кист яичников.

В течение 5-ти лет наблюдения за больными оценивался клинический эффект от проведенного лечения в отношении болевого синдрома, нарушений менструального цикла и психоэмоциональной сферы, оценивалась частота наступления беременности у пациенток с бесплодием, уровень Cancer antigen 125 (CA125) в периферической крови, данные ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. Окончательно рецидив заболевания исключался при выполнении контрольной лапароскопии.

Статистический анализ полученных результатов проводился на персональном компьютере, с применением пакета статистических программ «Primer of Biostatistics» (Biostat). Сравнение клинических групп осуществлялось до и после оперативного лечения с использованием непараметрических методов (χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера при $p<0,05$). Определение прогностического коэффициента (ПК) для качественных и количественных показателей, а так же их информативности осуществлялось с применением метода Вальда и критерия Кульбака [3] с последующим созданием прогностической таблицы и определением прогностических порогов для ранней диагностики рецидивов НГЭ.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, из 600 больных НГЭ в течение 5-ти лет наблюдения рецидив заболевания наступил у 265 пациенток (44,2%). Наибольшая частота рецидивов НГЭ наблюдалась в группе больных, которые после хирургического лечения не получали противорецидивной терапии (58,6%).

При анализе возрастного распределения больных НГЭ с учетом рецидива заболевания было установлено, что частота рецидивов НГЭ достоверно возрастает только в возрастной группе женщин от 31 до 35 лет (p=0,015) (табл.1).

Таблица 1

Результаты статистического анализа клинических и лапароскопических данных в исследуемых группах до начала лечения

№	Признак	Частота встречаемости признака в первой группе (n=265)	Частота встречаемости признака во второй группе (n=335)	Значение p	Значение χ^2
1	Возрастная группа от 31 до 35 лет	73 (27,5%)	63 (18,8%)	0,015	5,960
2	Хронические тазовые боли	100 (37,7%)	94 (28,1%)	0,015	5,897
3	Иррадиация боли в крестец	60 (22,6%)	52 (15,5%)	0,034	4,481
4	Интенсивный болевой синдром	90 (36,0%)	66 (19,7%)	0,001	14,907
5	Гиперполименорея	97 (36,6%)	91 (27,2%)	0,017	5,697
6	Бесплодие	128 (48,3%)	107 (31,9%)	0,001	15,944
8	Сочетанная локализация эндометриоидных очагов	265 (100%)	243 (72,5%)	0,001	86,350
9	Один очаг эндометриоза	9 (3,4%)	83 (24,8%)	0,001	50,462
10	Четыре и более очага эндометриоза	147 (55,5%)	82 (24,5%)	0,001	58,921
11	«Белые» очаги эндометриоза	0 (0,0%)	10 (2,9%)	0,012	6,326
12	НГЭ I степени	46 (17,4%)	108 (32,3%)	0,001	16,401
13	НГЭ II степени	77 (29,1%)	126 (37,6%)	0,035	4,463
14	НГЭ III степени	78 (29,4%)	79 (23,6%)	0,127	2,328
15	НГЭ IV степени	64 (24,2%)	22 (6,6%)	0,001	35,838

Согласно полученным результатам, у больных НГЭ с рецидивом заболевания до начала лечения достоверно чаще наблюдался болевой синдром в виде хронических тазовых болей и боли в крестце интенсивного характера. Следует отметить, что у больных НГЭ с рецидивом заболевания до начала лечения достоверно чаще наблюдалось нарушение менструального цикла в виде гиперполименореи, а также бесплодие.

При выполнении лапароскопии у больных НГЭ с последующим рецидивом заболевания достоверно чаще наблюдалось четыре и более очага эндометриоза и достоверно реже – 1 очаг. Следует отметить, что в группе больных НГЭ с рецидивами заболевания не встречались монохромные белые гетеротопии. У больных НГЭ с рецидивами заболевания достоверно чаще наблюдалась IV степень распространения НГЭ и достоверно реже – I-II степень. При изучении прогностической значимости клинических и инструментальных данных в ранней диагностике рецидивов НГЭ было установлено, что в течение 5 лет послеоперационного периода возврат болевого синдрома, нарушения менструальной функции, психоэмоциональные нарушения достоверно чаще наблюдались в группе больных с рецидивом НГЭ (табл. 2).

Таблица 2

Результаты статистического анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных в исследуемых группах после лечения

№	Признак	Частота встречаемости признака в первой группе (n=265)	Частота встречаемости признака во второй группе (n=335)	Значение p	Значение χ^2
1	Жалобы на боли внизу живота	225 (84,9%)	73 (21,8%)	0,001	268,820
2	Нарушения менструальной функции	115 (43,4%)	10 (2,9%)	0,001	144,070
3	Психоэмоциональные нарушения	254 (95,8%)	86 (25,7%)	0,001	293,890
4	Наступление беременности	54 (20,4%)	98 (29,3%)	0,017	5,703
5	Уровень СА125 выше 35 МЕ/мл	230 (86,8%)	0 (0,00%)	0,017	258,860
6	Объемные образования яичников по УЗИ	147 (55,4%)	56 (16,7%)	0,001	97,546
8	Инфильтрат Дугласова пространства по УЗИ	40 (15,1%)	26 (7,8%)	0,007	7,395

В течение 5 лет после завершения лечения повышение уровня СА125 выше 35 МЕ/мл, признаки эндометриоза по данным УЗИ достоверно чаще выявлялись у пациенток с рецидивом НГЭ.

С учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных повторная лапароскопия была выполнена у 265 больных НГЭ с признаками рецидива заболевания и у 82 пациенток, рецидив НГЭ у которых не был подтвержден визуально и гистологически.

С целью изучения возможности ранней диагностики НГЭ после завершения лечения нами были рассчитаны прогностические коэффициенты и определена их информативность для каждого клинического и инструментального признака заболевания до и после завершения его лечения. К использованию в клинической практике допускаются признаки с информативностью не менее 0,5 (табл. 3).

Таблица 3

Прогностическая таблица для прогнозирования и диагностики рецидива НГЭ, в том числе на доклиническом этапе

Признак		Прогностический коэффициент, (ПК)	Информативность, (I)
Анамнестические данные			
1. Один очаг эндометриоза	Да	-9	0,92
	Нет	+1	0,12
2. Четыре и более очага эндометриоза	Да	+4	0,55
	Нет	-2	0,36
3. IV степень распространения эндометриоза	Да	+6	0,51
	Нет	-1	0,08
Клинические проявления и лабораторно-инструментальные данные в послеоперационном периоде			
4. Жалобы на боли внизу живота	Да	+6	2,00
	Нет	-7	2,38
5. Нарушения менструальной функции	Да	+12	2,35
	Нет	-2	0,47
6. Психоэмоциональные нарушения	Да	+6	2,01
	Нет	-12	4,40
7. Уровень СА125 сыворотки крови выше 35 МЕ/мл	Да	+25	10,67
	Нет	-9	3,82
8. Объемное образование яичника по УЗИ	Да	+3	0,11
	Нет	0	0,01

Если сумма прогностических коэффициентов, соответствующих обнаруженным у больного признакам, равняется «+13», то с вероятностью в 95 % можно констатировать последующий рецидив НГЭ, если «-13» – его отсутствие. В том случае если сумма прогностических коэффициентов не достигнет порога «+13» или «-13», вероятность рецидива НГЭ будет ниже 95 %.

Полученные данные позволяют утверждать, что до начала лечения возможность рецидива НГЭ можно исключить только при наличии у больной одного очага эндометриоза любого цвета. Высокую степень вероятности рецидива НГЭ можно предположить при IV степени распространения заболевания и наличии более четырех очагов НГЭ, расположенных на разных участках брюшины малого таза.

Заключение. Наличие бессимптомных рецидивов НГЭ, а так же клинических и инструментальных признаков, характерных для НГЭ, у ряда пациенток со спаечным процессом малого таза, но без рецидивов заболевания, определяет актуальность применения статистически обоснованного, комплексного подхода к ранней диагностике рецидивов этой патологии. Высокая информативность предлагаемой прогностической таблицы, обеспечиваемая дифференцированным индивидуальным подходом к каждой пациентке, позволяет рекомендовать ее для широкого практического применения при прогнозировании и ранней диагностике рецидивов НГЭ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. – Ставрополь: СГМА, 2004. – 228 с.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. – СПб.: Научная Литература. – 2002. – 452 с.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1970. – 294 с.
4. Савицкий Г.А. Горбушин С.М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования). – СПб.: Элби, 2002. – 170 с.
5. Bedaiwy M.A., Falcone T. Laboratory testing for endometriosis // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 340, № 1-2. – P. 41-56.
6. Bhatt S., Kocakoc E., Dogra V.S. Endometriosis: sonographic spectrum // Ultrasound Q. – 2006. – Vol. 22, № 4. – P. 273-280.
7. Frackiewicz E.J., Zarotsky V. Diagnosis and treatment of endometriosis // Expert. Opin. Pharmacother. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 67-82.
8. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985 // Fertil Steril. – 1985. – Vol. 43, № 3. – P. 351-352.

Павлов Роман Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 8-988-590-03-11, e-mail: rwpavlov@mail.ru.

Кундохова Мадина Султановна, врач акушер-гинеколог ГУЗ «Диагностический клинический центр № 1» УЗ ЮЗАО, Россия, 117485, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 29, корп. 2, тел. 8-903-561-1345, e-mail: madisha09@rambler.ru.

УДК 616.248-06:616.1-66

© О.С. Полунина, Л.П. Воронина, Н.Б. Гринберг, И.В. Севостьянова, Б.А. Гринберг, 2011

О.С. Полунина[1], Л.П. Воронина[1], Н.Б. Гринберг[2], И.В. Севостьянова[1], Б.А. Гринберг[2]

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА ПРАВОГО И ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ, ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

Для оценки функционального состояния миокарда обоих желудочков и выявления легочной гипертензии нами было обследовано 36 пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести, 39 пациентов с тяжелым течением заболевания и 30 соматически здоровых лиц. По результатам эхокардиоскопического исследования у больных бронхиальной астмой мы обнаружили систолодиастолическую дисфункцию и правого, и левого желудочков. В обеих группах больных бронхиальной астмой преобладали пациенты с умеренно выраженной легочной гипертензией. Частота выявления хронического легочного

сердца у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести составила 16,7%, а в группе пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения – 30,8%.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, систолодиастолическая дисфункция, легочная гипертензия, хроническое легочное сердце.*

O.S. Polunina, L.P. Voronina, N.B. Grinberg, I.V. Sevostyanova, B.A. Grinberg

THE FREQUENCY OF DYSFUNCTION OF MYOCARDIUM OF RIGHT (PULMONIC) AND LEFT (AORTIC) VENTRICLES OF HEART, PULMONARY HYPERTENSION AND CHRONIC PULMONARY HEART OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

36 patients with bronchial asthma of medium course of disease, 39 patients with serious course of disease and 30 physically healthy persons have been examined for the diagnostic of functional status of myocardium of both ventricles and diagnosis of pulmonary hypertension. In accordance with the results of echocardioscopic examination of patients with BA we have found out the systolodiastolic dysfunction of right and left ventricles. The patients with medium marked pulmonary hypertension predominated in both groups of patients with BA. The frequency of diagnosis of chronic pulmonary heart of patients with BA of medium course of disease was 16,7% and in the group of patients with BA of serious course of disease – 30,8%.

Key words: bronchial asthma (BA), systolodiastolic dysfunction, pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart.

Бронхиальная астма (БА) привлекает к себе повышенное внимание специалистов, что связано как с отчетливым увеличением частоты, утяжелением течения этого заболевания, ростом осложнений, так и существенным прогрессом в ее диагностике и лечении. Эпидемиологическими исследованиями показано, что болеют БА в мире около 7 млн человек, из них 1 млн имеет тяжелую форму заболевания [3]. В последние годы накапливается все больше информации о том, что изучение и оценка показателей эхокардиографического исследования может иметь важное диагностическое значение для понимания патогенеза БА и прогнозирования развития осложнений со стороны сердечно - сосудистой системы [1].

Цель исследования. По данным допплероэхокардиоскопии выявить частоту встречаемости дисфункции миокарда правого и левого желудочка, легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Согласно цели исследования, было обследовано 75 больных бронхиальной астмой и 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Комплексное лабораторное и инструментально – функциональное обследование пациентов осуществлялось в условиях терапевтического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» и на базе отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница». Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 08.09.2009, протокол №1). Средний возраст обследованных пациентов с БА составил 40,12±1,6 года. Средняя длительность заболевания составила 16,5±1,2 лет. Диагноз пациентам выставлялся на основании критериев GINA, с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.Г. Чучалина [3]. Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на диагностическом сканере «ALOKA Pro Saund-550 (Япония). Все пациенты с БА были разделены на две группы. Первая группа состояла из 36 больных со среднетяжелым персистирующим течением БА. Вторую группу составили 39 пациентов с тяжелым персистирующим течением заболевания. Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc [2].

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании диастолической функции правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков у пациентов, имевших диастолическую дисфункцию, были выделены следующие типы диастолической дисфункции:

1) Ригидный: Ve/Va< 1 IVRT > 100;
2) Псевдонормальный: 1 < Ve/Va < 2,5 IVRT = 60-100, index Tei > 0,65;
3) Рестриктивный: Ve/Va > 2 IVRT < 60;

где Ve – скорость раннего диастолического наполнения желудочка,
Va – скорость позднего диастолического наполнения желудочка,
IVRT – время изоволюметрического расслабления желудочка.

В группе больных БА среднетяжелого персистирующего течения доля пациентов, не имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка, составила 25,0% (9 человек). Наиболее легкий тип диастолической дисфункции – ригидный – встречался у 50,0% (18) пациентов данной группы. Более тяжелый – псевдонормальный тип диастолической дисфункции – отмечался в данной группе в 25,0% (9) наблюдений. Наиболее тяжелый – рестриктивный тип дисфункции – в данной группе, как и во всех группах нашего исследования, не регистрировался. Также в группе больных БА среднетяжелого персистирующего течения доля пациентов, не имеющих диастолическую дисфункцию правого желудочка, составила 16,7% (6 человек). Ригидный тип дисфункции отмечался в 33,3% (12) случаев, псевдонормальный – в 50,0% (18) случаев. В группе больных БА тяжелого персистирующего течения доля пациентов, не имеющих диастолическую дисфункцию, составила 10,3% (4 человека).

Ригидный тип диастолической дисфункции встречался в данной группе в 56,4% (22) случаев, а псевдонормальный тип – в 38,5% (15) случаев. Не имели диастолическую дисфункцию правого желудочка 7,7% (3) пациентов в группе больных БА тяжелого персистирующего течения. Ригидный тип отмечался в 38,5% (15) наблюдений данной группы, а псевдонормальный – в 53,8% (21) случаев. Таким образом, с нарастанием степени тяжести БА увеличивалась доля пациентов, имеющих диастолическую дисфункцию правого и/или левого желудочков, и, следовательно, уменьшалось количество пациентов, не имеющих диастолическую дисфункцию миокарда желудочка.

Далее для комплексной оценки систолодиастолической функции левого и правого желудочка нами был рассчитан (для каждого желудочка) допплеровский эхокардиографический индекс (Индекс Tei) по формуле:

Index=(IVCT+IVRT) / ET, где IVCT – время изоволюметрического сокращения желудочка, ET – время выброса.

Среди пациентов с БА среднетяжелого персистирующего течения доля пациентов, не имеющих нарушения систолодиастолической функции ЛЖ (Индекс Tei < 0,4), составила 16,6% (6 человек). Пациенты, у которых систолодиастолическая функции ЛЖ была незначительно снижена (Индекс Tei 0,4-0,5), составили 13,9% (5 человек). Доля пациентов с умеренным снижением была выше – 63,9% (23 человека). Значительное снижение систолодиастолической функции ЛЖ отмечалось лишь у 5,6% (2) пациентов. Таким образом, у больных БА среднетяжелого персистирующего течения доля пациентов с нарушением систолодиастолической функции левого и правого желудочков была практически одинакова: различия частоты встречаемости, как незначительного снижения систолодиастолической функции ЛЖ и ПЖ (5 и 6 человек – χ^2=0,08, df=1, p=0,779), так и умеренного (23 и 24 человека – χ^2=0,01, df=1, p=0,91) и значительного снижения (2 и 2 человека), были статистически незначимы. В группе больных БА тяжелого персистирующего течения не было ни одного пациента без нарушения систолодиастолической функции, как правого, так и левого желудочка. Доля пациентов с незначительным снижением систолодиастолической функции ЛЖ в данной группе составила 7,7% (3 человека), с умеренным снижением – 84,6% (33 человека), а со значительным снижением – 7,7% (3 человека). Таким образом, в группе больных БА тяжелого персистирующего течения преобладала систолодиастолическая дисфункция ЛЖ умеренной степени выраженности, однако частота ее встречаемости была выше, чем в группе больных БА среднетяжелого течения – 84,6% (33) против 63,9% (23) случаев. Незначительное снижение систолодиастолической функции ПЖ в группе больных БА тяжелого персистирующего течения встречалось в 5,1% (2) случаев, умеренное снижение – в 64,1% (25) случаев. Статистически значимо (χ^2=5,48; df=1; p=0,019) по сравнению с группой больных БА среднетяжелого персистирующего течения возросла доля пациентов со значительным снижением систолодиастолической функции ПЖ – 30,8% (12). Таким образом, у больных БА среднетяжелого течения одинаково часто встречается нарушение систолодиастолической функции как правого, так и левого желудочков. С нарастанием степени тяжести заболевания возрастает доля пациентов, имеющих умереннее снижение систолодиастолической функции левого желудочка и тяжелое снижение систолодиастолической функции правого желудочка. Обращает на себя внимание тот факт, что с нарастанием степени тяжести БА доля пациентов, имеющих значительное снижение систолодиастолической функции ЛЖ, существенно не возросла (χ^2=0,12; df=1; p=0,729).

В своем исследовании мы проводили расчет среднего давления в легочной артерии по отношению времени ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка к времени выброса (AT/ET). Умеренная легочная гипертензия диагностировалась при среднем давлении в легочной артерии (Pср) в диапазоне от 20 до 40 мм рт. ст. Значительная легочная гипертензия диагностировалась при Pср в диапазоне от 41 до 60 мм рт. ст. Тяжелая - при Pср более 60 мм рт. ст. В группе больных БА среднетяжелого персистирующего течения не имели легочной гипертензии 33,3% (12) пациентов. Умеренная легочная гипертензия встречалась в 50,0% (18) случаев. Доля пациентов со значительной легочной гипертензией была невелика – 16,7% (6) случаев. В группе больных БА тяжелого персистирующего течения доля пациентов, не имеющих легочной гипертензии, составила 23,1% (9 человек). В данной группе пациентов с умеренной легочной гипертензией было выявлено 58,9% (23) случаев, а со значительной легочной гипертензией – 18,0% (7 человек). Пациенты с тяжелой легочной гипертензией в исследуемых группах не встречались. Таким образом, в исследуемых группах больных БА среднетяжелого и тяжелого течения преобладали пациенты с умеренно выраженной легочной гипертензией. Однако среди больных БА тяжелого течения частота выявления умеренной легочной гипертензии была выше, чем в группе больных БА среднетяжелого течения. Значительная легочная гипертензия выявлялась в обеих группах с одинаково невысокой частотой – 16,7% (6 человек) и 18,0% (7 человек).

Заключение. Таким образом, среди пациентов с БА среднетяжелого течения уже была велика доля пациентов со снижением систолодиастолической функции ЛЖ, умеренно выраженным. Нормальная систолодиастолическая функция ПЖ в группе больных БА среднетяжелого течения наблюдалась в 11,1% (4) случаев. Незначительное снижение систолодиастолической функции ПЖ отмечалось в 16,6% (6) случаев, умеренное снижение – в 66,7% (24) случаев, а значительное снижение систолодиастолической функции ПЖ – лишь в 5,6% (2) случаев.

Общепринятым эхокардиографическим признаком хронического легочного сердца считается увеличение толщины стенки ПЖ более 5 мм. В группе пациентов с БА среднетяжелого персистирующего течения частота выявления хронического легочного сердца составила 16,7% (6 человек), а в группе пациентов с БА тяжелого

течения – 30,8% (12 человек), что согласуется с данными литературы об увеличении частоты встречаемости легочного сердца с утяжелением БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борская Е.Н., Кутузова А.Б., Лелюк В.Г. Этапы становления структурных изменений сердца у пациентов с хронической легочной патологией // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 4. – С. 82-88.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
3. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). –М.: Атмосфера, 2006. – 160 с.

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

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

Гринберг Наталья Борисовна, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики областного диагностического центра, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2

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

Гринберг Борис Александрович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по консультативно-диагностической помощи ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2

УДК 616.248+616.311.2

© К.А. Саркисов, Е.А. Брагин, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, 2011

К.А. Саркисов[1], Е.А. Брагин[2], О.С. Полунина[1], Л.П. Воронина[1], И.В. Севостьянова[1]

ДЕСНЕВОЙ МИКРОКРОВОТОК У БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В статье представлены результаты исследования десневого микрокровотока методом лазерной допплеровской флоуметрии у больных пародонтитом (56 пациентов), в том числе на фоне бронхиальной астмы (27 пациентов). Анализ данных выявил грубые нарушения десневого микрокровотока у больных пародонтитом на фоне бронхиальной астмы, которые были наиболее выражены на верхней челюсти.

Ключевые слова: *десневой микрокровоток, пародонтит, бронхиальная астма*

K.A. Sarkisov, E.A. Bragin, O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova

GINGIVAL MICROBLOOD STREAM IN PATIENTS WITH PARODONTITIS AND BRONCHIAL ASTHMA

The results of the study of gingival microblood stream by laser Doppler flowmetry in patients with parodontitis (56 patients) including the background of bronchial asthma (27 patients) are presented. Data analysis revealed gross violation of gingival microblood stream in patients with parodontitis on the background of bronchial asthma to be mostly expressed in the upper jaw.

Key words: *gingival microblood stream, parodontitis, bronchial asthma.*

Врач-стоматолог при лечении воспалительных заболеваний пародонта зачастую сталкивается с отягощающим влиянием, которое оказывают на течение патологического процесса в полости рта различные заболевания внутренних органов [2]. Недооценка общей соматической патологии (болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и др.) может привести к осложнениям и к неэффективности стоматологической помощи. В связи с этим возникает необходимость изучения механизмов поражения пародонта при соматической патологии, а также повреждающего действия на ткани пародонта лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях внутренних органов [4].

Одним из патогенетических звеньев развития обменно-деструктивных и воспалительных заболеваний пародонта являются микроциркуляторные расстройства слизистой, мягких тканей десны, зубодесневого соединения. В литературе имеются указания, что изменения состояния микроциркуляторного русла (МЦР) при пародонтозе носят распространенный характер, обнаруживаясь уже на ранних стадиях заболевания [2]. В последние годы появилась возможность изучить состояние микроциркуляторного русла по некоторым функциональным свойствам кожи и слизистых оболочек, в частности, методом лазерной допплеровской флоуметрии [3].

Бронхиальная астма (БА) сопровождается значительными микроциркуляторными и обменными нарушениями [1], что может приводить к ухудшению состояния ткани пародонта у этой категории пациентов. Кроме того, препараты, применяемые для контроля над данным заболеванием, в том числе вводимые ингаляционно, создают дополнительные предпосылки к развитию пародонтоза и пародонтита у больных БА [4].

Цель исследования. Провести сравнительную оценку характеристик десневого микрокровотока на верхней и нижней челюсти при пародонтите у больных бронхиальной астмой по результатам расчетных индексов.

Материалы и методы. В настоящей работе представлены результаты клинико-функционального обследования 109 человек, проведенного в МУЗ «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» и МУЗ «Городская стоматологическая поликлиника № 3». Первую группу составили больные БА – 27 человек. Вторую группу составили пациенты с пародонтитом средней степени тяжести – 29 человек. В третью группу вошли пациенты с пародонтитом на фоне БА – 27 человек. В исследование были включены пациенты с БА смешанного генеза. Контрольную группу составили лица 26 человек без выраженной общесоматической патологии.

Помимо стандартного набора методов общеклинического обследования всем пациентам проводилось исследование капиллярного кровотока методом лазерной допплеровской флоуметрии с помощью аппарата – лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02». В нашем исследовании применялся одноканальный способ зондирования тканей лазерным лучом красного спектра. Датчик прибора устанавливали на исследуемом участке десны, при этом на мониторе прибора осуществлялась графическая регистрация выходного сигнала в виде допплерограмм. При помощи прикладной программы вычисляли ряд индексов, позволяющих в большей степени объективизировать микроциркуляторные расстройства у больных с пародонтитом при БА и группах сравнения: индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов (НТ), миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ), показатель шунтирования (ПШ).

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из таблицы 1, на верхней челюсти нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов (НТ) у соматически здоровых лиц составил 0,68±0,07. Самый высокий нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов (НТ) регистрировался в группе больных БА, где он был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p<0,05$), в группе больных с пародонтитом ($p<0,05$) и у пациентов с сочетанной патологией (пародонтит на фоне БА) ($p<0,01$). При этом нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов (НТ) у больных БА составил 1,20±0,09, что в 2 раза выше, чем при пародонтите ($p<0,05$), где данный показатель составил 0,52±0,07, и в 3 раза выше, чем при пародонтите на фоне БА ($p<0,01$) – 0,36±0,09. Повышение нейрогенного тонуса в группе больных БА свидетельствовало о выраженном спазме сосудов при БА, что характерно для данного заболевания. Однако при сочетании БА и пародонтита увеличения указанного показателя не происходило, напротив, НТ в этой группе пациентов снижался, что отражает угнетение активных спастических регуляторных механизмов в МЦР или, возможно, преобладание процессов стаза и застоя в МЦР над процессами спазма при локальных воспалительно-дегенеративных процессах в десне, а именно, при пародонтите.

Таблица 1

Расчетные индексы в различных группах исследования на верхней челюсти (M±m)

Показатели	Группа контроля (n=26)	Группа больных БА (n=27)	Группа больных пародонтитом (n=29)	Группа больных пародонтитом на фоне БА (n=27)
НТ	0,68±0,07	1,20±0,09*	0,52±0,07•	0,36±0,09••
МТ	0,82±0,05	0,99±0,06	0,90±0,05	2,17±0,06**••√√
ПШ	1,17±0,06	1,23±0,05	1,22±0,07	2,98±0,04**••√√
ИЭМ	1,36±0,03	1,11±0,03	0,99±0,03*	0,76±0,03**••√√

Примечание: Знаком «*» обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными в группе контроля * - p<0,05; ** - p<0,01. Знаком «•» обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными у больных БА • - p<0,05; •• - p<0,01. Знаком «√» обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными у больных пародонтитом √ - p<0,05; √√ - p<0,01.

Миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ) был достоверно ($p>0,05$) высоким (в 2 раза) в группе пациентов с сочетанной патологией (пародонтит на фоне БА) в сравнении с другими группами исследования. Так же в указанной группе пациентов имело место статистически значимое увеличение показа-

теля шунтирования (ПШ), как по сравнению с группой контроля (p<0,01), так и по сравнению с группой больных БА (p<0,01) и группой больных пародонтитом (p<0,01). В группе больных БА и больных пародонтитом статистически значимых различий с группой контроля получено не было (p>0,05). Полученный факт свидетельствует об увеличении сброса крови по артериоло-венулярным шунтам и снижении кровотока по капиллярам при пародонтите на фоне БА. Обеднение десневого микрокровотока при пародонтите как у соматически не отягощенных пациентов, так и при протекании пародонтита на фоне БА, отражалось в снижении индекса эффективности микроциркуляции у больных этих групп. Так, в группе больных пародонтитом ИЭМ составил 0,99±0,03 (p<0,05), что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля. При пародонтите на фоне БА ИЭМ составил 0,76±0,03, что было статистически значимо ниже по сравнению со всеми группами исследования (p<0,01).

Следующим этапом мы рассчитали аналогичные индексы во всех группах наблюдения на нижней челюсти (табл. 2).

Таблица 2

Расчетные индексы в различных группах исследования на нижней челюсти (M±m)

Показатели	Группа контроля (n=26)	Группа больных БА (n=27)	Группа больных пародонтитом (n=29)	Группа больных пародонтитом на фоне БА (n=27)
НТ	1,97±0,12	2,31±0,09*	1,64±0,14•	1,39±0,08**••√√
МТ	2,71±0,23	2,97±0,07	2,75±0,25	4,19±0,04**••√√
ПШ	1,50±0,04	1,61±0,05	1,42±0,05	2,20±0,02**••√√
ИЭМ	1,79±0,06	1,55±0,03	1,45±0,05*	0,98±0,05**••√√

Примечание: Знаком «*» обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными в группе контроля * - p<0,05; ** - p<0,01. Знаком «•» обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными у больных БА • - p<0,05; •• - p<0,01. Знаком «√» обозначены статистически значимые различия по сравнению с данными у больных пародонтитом √ - p<0,05; √√ - p<0,01.

Так, нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов (НТ) у соматически здоровых лиц на нижней челюсти составил – 1,97±0,12, что статистически значимо (p>0,01) выше, чем на верхней челюсти (в 3 раза), где указанный показатель составил 0,68±0,07. Аналогичная тенденция отмечалась и в других группах исследования. Расчетный индекс нейрогенного тонуса прекапиллярных резистивных микрососудов в группе больных с БА на нижней челюсти составил 2,31±0,09, что статистически значимо (p<0,01) выше, чем на верхней (против 1,20±0,09). В группе больных пародонтитом НТ составил на нижней челюсти 1,64±0,14, что было статистически значимо выше, чем на верхней челюсти (0,52±0,07). При пародонтите на фоне БА уровень НТ десневого кровотока нижней челюсти составил 1,39±0,08, против 0,36±0,09 на верхней (p<0,05). При сравнении уровня НТ в различных группах наблюдения на нижней челюсти, то самым высоким НТ был в группе больных БА, а статистически значимо (p<0,05) самым низким указанный показатель был в группе больных пародонтитом на фоне БА. Расчетный индекс миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ) у соматически здоровых лиц на нижней челюсти составил 2,71±0,23, что было достоверно (p<0,01) выше, чем на верхней челюсти (0,82±0,05). Расчетный индекс миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров (МТ) в группах пациентов с различной патологией на нижней челюсти был статистически значимо (p<0,01) выше, чем на верхней. Так, самый высокий миогенный тонус определялся в группе больных пародонтитом на фоне БА. Также среди исследуемых групп самый высокий показатель шунтирования и самый низкий индекс эффективности микроциркуляции определялись у пациентов с пародонтитом на фоне БА, где указанные показатели составили 2,20±0,02 и 0,98±0,05 на нижней челюсти и 2,98±0,04 и 0,76±0,03 на верхней челюсти соответственно.

Заключение. Таким образом, несмотря на снижение большинства показателей базального десневого микрокровотока на нижней челюсти, снижение эффективности микроциркуляции в большей степени выражено на верхней челюсти. Среди исследуемых групп наиболее грубые изменения десневого микрокровотока выявлены в группе больных с сочетанной патологией¸ что, на наш взгляд, связано с взаимным отягощающим влиянием пародонтита и БА на десневой микрокровоток. Показатели расчетных индексов необходимо использовать для оценки состояния десневого микрокровотока у пациентов с пародонтитом, в том числе на фоне отягощающей соматической патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронина Л.П. Клинико-диагностическое значение исследования кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина-1 у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Астрахань, 2006. – 23 с.

2. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. – Нижний Новгород, 2003. – 277 с.
3. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – Москва: Медицина, 2005. – 254 с.
4. Цепов Л.М. Межсистемные связи при болезнях пародонта // Пародонтология. – 2003. – № 2. – С. 19-24.

Саркисов Карен Акопович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Брагин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 355044, Ставрополь, ул. Мира, 310.

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

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

УДК 615.272:616.45-001.1/.3
© Д.Л. Теплый, А.Л. Ясенявская, 2011

Д.Л. Теплый, А.Л. Ясенявская

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У САМЦОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ АНТИОКСИДАНТОВ И В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»

Исследованы особенности перекисного окисления липидов (ПОЛ) печени и перекисной резистентности эритроцитов в условиях иммобилизационного стресса, введения α-токоферола и эмоксипина, а также их сочетанного воздействия. Работа выполнена на 42 самцах белых крыс двух возрастных групп. В результате исследования установлено, что под действием стресса происходит увеличение степени гемолиза эритроцитов, а также увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов. Введение витамина Е и эмоксипина способствовало существенному снижению уровня перекисного окисления липидов печени и усилению резистентности эритроцитов к действию перекисных соединений.
Ключевые слова: *перекисное окисление липидов, антиоксиданты, иммобилизационный стресс.*

D.L. Teplyi, A.L. Yasenyavskaya

THE AGE-RELATED CHANGES OF THE FREERADICAL PROCESSES OF THE MALE RATS IN ADMINISTRATION OF ANTIOXIDANTS AND IN STRESS CONDITIONS

The features of peroxide oxidations of the lipids in liver and peroxide resistance erythrocytes in the conditions of the immobilization stress, introduction of α-tocopherol and emoxipine, and their complex influence were investigated. The work was made on 42 white rats of two age groups. As the result of research it was established that in stress there was an increase of degree hemolysis erythrocytes and increase in the concentration of the products peroxide oxidation lipids. The introduction of vitamin E and emoxipine promoted essential decrease in level peroxide oxidation lipids in liver and increase of the resistance erythrocytes to the action of peroxide connections.
Key words: *peroxide oxidation lipids, antioxidants, immobilization stress.*

Одной из актуальных проблем физиологии является изучение механизмов стресс-реактивности различных функциональных систем организма в динамике индивидуального развития и при изменении гомеостаза, определяемого возрастными особенностями окислительно-восстановительных процессов.

Универсальный процесс свободнорадикального окисления – необходимая стадия ряда синтезов и метаболических путей нормального функционирования клеток, обменных процессов и защитных функций организма. Вместе с тем, неконтролируемая утечка свободных радикалов при избыточной активации процессов пероксидации либо ослаблении антиоксидантной защиты может привести к необратимым повреждениям молекул, липидов, белков и нуклеиновых кислот, обусловив развитие процессов пероксидации [7]. С возрастом активность окислительного метаболизма изменяется и его степень обратно пропорциональна продолжительности жизни для различных видов животных организмов [4]. Нарушение сбалансированного взаимодействия про - и

антиоксидантных процессов в ходе возрастной инволюции играет немалую роль в развитии возрастзависимой патологии, а также при физиологических состояниях, близких к экстремальным при действии интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок [7, 8, 9]. В этих условиях активизация свободнорадикальных процессов коррелирует со снижением эффективности функционирования биологических систем и утилизации свободных радикалов, включающих низкомолекулярные жирорастворимые природные антиоксиданты, в том числе α-токоферол [6, 9].

Витамин Е играет одну из важнейших ролей в защите основных структурных компонентов биомембран, что связано с его эффективностью в условиях длительно и прогрессирующего нарастания окислительного стресса, особенно при старении, сопровождающегося нарушением емкости антиоксидантной системы организма. Известна характерная динамика про- и антиоксидантов: с возрастом генерация активных форм кислорода уменьшается параллельно снижению уровня антиоксидантной системы [2].

Исходя из вышеизложенного, **целью нашего исследования** является изучение особенностей возрастной динамики ПОЛ и определение роли витамина Е как соучастника многих метаболических реакций, протекающих в клетках крови [3], а также выявить одновременно стресс-протекторные возможности антиоксидантов и их изменения в ходе возрастной инволюции.

Материалы и методы. Опыты поставлены в лаборатории экспериментальной физиологии кафедры физиологии человека и животных Астраханского государственного университета. В экспериментах, состоящих из двух серий, использовано 84 самца беспородных белых крыс двух возрастных групп: 42 старых самца со средней массой 280 г и 42 молодых со средней массой 75 г.

Крыс содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении. Все животные были синхронизированы по питанию при свободном доступе к воде. Продолжительность опытов – 14 дней.

Животных подразделили на следующие группы:

1. интактные (контроль);

2. животные, подвергнутые иммобилизационному стрессу продолжительностью 120 минут ежедневно в течение 7 дней, начиная со второй недели эксперимента;

3. животные, получавшие витамин Е (10% масляный раствор α-токоферолацетата) per os в суточной дозе 0,5 мг на 100 г массы тела на всем протяжении опытов;

4. животные, подвергнутые иммобилизационному стрессу после однонедельного воздействия витамина Е и стрессированные на фоне продолжающегося воздействия витамином Е в течение последующих 7 дней;

5. животные, получавшие в/м 1% раствор эмоксипина в дозе 0,5 мг /100 г массы тела в течение 14 дней;

6. стрессированные животные, получавшие эмоксипин по той же схеме, что и крысы, получавшие витамин Е и подвергнутые иммобилизационному стрессу.

Иммобилизационный стресс создавали, помещая животное в пластиковую камеру, ограничивающую их движения в течение 2-х часов при комнатной температуре. По окончании опытов предварительно наркотизированных внутрибрюшинным введением этаминала натрия (4 мг на 100 г массы тела) декапитировали. Оценку ПОЛ печени определяли по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) в модификации Е.А. Строева и В.Г. Макаровой (1986) [10].

Перекисную резистентность эритроцитов крови определяли по А.А. Покровскому и А.А. Абрарову (1964) в модификации, предложенной А.Е. Лазько, Р.И. Асфандияровым и А.А. Резаевым (1993) [5].

Результаты обрабатывались статистически с использованием алгоритма для определения средней арифметической, ее ошибки и достоверности различия между средними сопоставляемых групп с помощью критерия t-Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Как следует из анализа результатов (табл. 1, 2), воздействие витамина Е привело к значительному снижению исходного, спонтанного и аскорбатзависимого уровня малонового диальдегида (МДА) в печени самцов старых крыс.

Известно, что печень интактных половозрелых крыс отличается высоким уровнем субстратов ПОЛ, что связан с тем, что около 40% структурных липидов, определяющих пространственную стабилизацию мембран гепатоцитов, содержат ненасыщенные жирные кислоты [12, 13].

В печени старых крыс наблюдается существенное увеличение концентрации продуктов ПОЛ, а также значительное снижение уровня антиоксидантов [2], чем и определяется, вероятнее всего, статистически значимое понижение уровня ПОЛ печени при введении в наших опытах антиоксидантов. При этом существенные отличия в антиоксидантом действии природного и синтетического антиокислителя мы не обнаружили.

У молодых животных, в сравнении со старыми, уровень ПОЛ печени оказался значительно меньшим, чем у старых и, соответственно, эффект от воздействия α-токоферола и эмоксипина на интактных молодых животных был выражен более четко.

Стресс-протекторное действие антиоксидантов (также без значимых различий в степени действия витамина Е и эмоксипина) проявилось после предваряющего стресс воздействия обоими антиокислителями, что выразилось существенным приближением всех показателей ПОЛ к контрольному уровню ($P<0,05$). Стресс-протекторное действие антиоксидантов было вполне закономерным, если принять во внимание то обстоятельство, что фенольные антиоксиданты и, главным образом, α-токоферол снижают повышенную под влиянием стрессора интенсивность ПОЛ при иммобилизационном и других видах стресса [1]. При этом не были обнаружены возрастные отличия стресс-протекторного действия антиоксидантов, вне зависимости от их природы.

Таблица 1

Влияние антиоксидантов и стресса на скорость перекисного окисления липидов в гомогенатах печени старых самцов крыс

Уровень МДА	Характер воздействия					
	Контроль	**Стресс**	**Витамин Е**	**Стресс+ Витамин Е**	**Эмоксипин**	**Стресс+ Эмоксипин**
Исходное содержание ПОЛ нмоль МДА/0,5г ткани печени	2,67±0,06	3,17±0,19*	1,18±0,36***	2,53±0,02*	2,33±0,11*	2,50±0,01*
Скорость спонтанного ПОЛ нмоль МДА/0,5г ткани печени	14,96±0,16	17,08±0,48***	12,14±0,69**	13,13±0,43**	12,59±0,55**	13,31±0,36***
Скорость аскорбат-зависимого ПОЛ нмоль МДА/0,5г ткани печени	12,06±1,13	15,87±1,26*	9,47±0,40*	14,64±0,42*	9,61±0,09*	14,68±0,13*

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Таблица 2

Влияние антиоксидантов и стресса на скорость перекисного окисления липидов в гомогенатах печени молодых самцов крыс

Уровень МДА	Характер воздействия					
	Контроль	**Стресс**	**Витамин Е**	**Стресс+ Витамин Е**	**Эмоксипин**	**Стресс+ Эмоксипин**
Исходное содержание ПОЛ нмоль МДА/0,5 г ткани печени	1,87±0,16	2,74±0,24**	0,98±0,13***	1,95±0,05	1,01±0,14***	1,97±0,07
Скорость спонтанного ПОЛ нмоль МДА/0,5 г ткани печени	12,73±0,28	14,53±0,50**	10,91±0,47**	13,44±0,09*	11,07±0,28***	13,52±0,10*
Скорость аскорбат-зависимого ПОЛ нмоль МДА/0,5 г ткани печени	10,02±0,42	12,28±0,54**	8,35±0,31**	11,08±0,12*	8,59±0,09**	11,12±0,13*

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Поскольку перекисный гемолиз эритроцитов – чувствительный показатель состояния системы «оксиданты-антиоксиданты», были проведены параллельно с исследованием ПОЛ печени исследования возрастной динамики показателя перекисного гемолиза эритроцитов животных (табл. 3, 4).

Анализ полученных данных свидетельствует о существенно большей перекисной резистентности эритроцитов молодых интактных животных, чем у старых аналогичной группы (P<0,05).

Гемолитическая стойкость эритроцитов, как у молодых, так и у старых крыс значительно увеличилась под влиянием обоих антиоксидантов, однако под влиянием иммобилизационного стресса эритроциты старых животных оказались заметно менее устойчивыми к гемолитику, чем молодые (P<0,05). Менее эффективным, хотя и достаточно выраженным, оказался стресс-протекторный эффект витамина Е и эмоксипин у старых животных (P<0,05).

Таблица 3

Изменение степени перекисного гемолиза эритроцитов у старых самцов белых крыс

Группы					
Контроль	**Витамин Е**	**Стресс**	**Стресс+ Витамин Е**	**Эмоксипин**	**Стресс+ эмоксипин**
6,75±0,81	4,15±0,51**	9,28±0,75*	7,1±0,92	4,37±0,33***	7,30±0,65

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Таблица 4

Изменение степени перекисного гемолиза эритроцитов у молодых самцов белых крыс

Группы					
Контроль	**Витамин Е**	**Стресс**	**Стресс+ Витамин Е**	**Эмоксипин**	**Стресс+ эмоксипин**
4,87±0,23	3,38±0,33**	7,22±0,53**	5,03±0,17	3,45±0,29**	5,11±0,22

Примечание: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Заключение. В ходе возрастной инволюции интенсивность свободнорадикальных процессов в печеночной ткани возрастает, существенно отличаясь от величины этого показателя у молодых животных.

Воздействия антиоксидантами, вне зависимости от их природы, способствует значительному уменьшению уровня ПОЛ, но особенно четко это проявляется у молодых животных.

Иммобилизационный стресс приводит к характерному для него эффекту - стимуляции свободнорадикальных процессов, но этот эффект значительно выше у старых животных.

К настоящему времени накопилось достаточно фактов для высокой оценки роли фенольных антиоксидантов в стресс-протекторной защите. В составе антиоксидантных систем они относятся к эффективным стресс-реализующим системам, выполняя роль основных мембрано-протекторных и мембрано-стабилизирующих агентов. Предупреждая стрессорные повреждения клеток, они активно участвуют в механизмах адаптации к стрессу [11].

Отмечая выраженный стресс-протекторный эффект α-токоферола и эмоксипина в наших опытах, следует отметить отсутствие каких-либо заметных возрастных отличий этого показателя у беспородных белых крыс.

Обнаружена существенно большая стойкость эритроцитов крови к действию гемолитика у молодых животных, особенно четко проявившая себя в условиях иммобилизационного стресса. Значительно менее эффективным был стресс-протекторный эффект антиоксидантов у старых животных.

Таким образом, подводя итог возрастных изменений процессов перекисного окисления липидов и роли в этом витамина Е и эмоксипина необходимо отметить, что результаты свидетельствуют в пользу активации свободнорадикального окисления в процессе старения организма, приводящего к снижению прочности клеточных мембран. С возрастом снижается интенсивность многих реакций, в ходе которых генерируются свободные радикалы, но вместе с этим снижается эффективность антиоксидантной защиты. Продукты свободнорадикального окисления увеличивают окислительное напряжение в мембранах клеток. Введение антиоксидантов приводит к существенному ингибированию свободнорадикальных процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. – СПб.: Деан, 2001. – 400 с.
2. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Опарина Т.И. [и др.] Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 4. – С. 502-507.
3. Афанасьев Ю. И., Боронихина Т.В. Витамин Е: значение и роль в организме // Успехи современной биологии. – 1987. – Т. 104, Вып. 3. – С. 406.
4. Коркушко О.В., Чебаторева Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия с терапевтической практикой. – Киев: Здоров`я, 1993. – 830 с.
5. Лазько А.Е., Асфандияров Р.И., Рязаев А.А. Состояние мембран эритроцитов при воздействии серосодержащего газа // Актуальные вопросы медицинской морфологии. – Ижевск: Изд-во Удмуртского ун-та, 1993. – С. 41-47.
6. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. – М.: Медпрактика, 2003. – 83 с.
7. Лишневска В.Ю. Реологични властивости крови в осиб похилого веку, хворих на ІХС // Буковиньски медичный весник. – 2002. – Т. 6, № 4. – С. 93-96.
8. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. [и др.]. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 553 с.
9. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. [и др.]. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 283 с.
10. Стальная Д.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – 1977. – С. 66-69.
11. Тодоров И.Н., Тодоров Г.И. Стресс и старение и их биохимическая коррекция. – М.: Наука, 2003. – 249 с.

12. Steiner J., Seckin S., Alptecun N., Kocak-Tonet N. Zipid peroxide and glutathione levels in the liver and its subellular fractijns of alloxan diabetic rats // Horm. Metal. Res. – 1993. – Vol. 25, № 8. – P. 444-445.
13. Steiner J. Diabet and atheroselerosis metabolic links // Drugs. – 1988. – Vol. 36, № 3. – P. 22-26.

Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и морфологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, тел: 8(8512) 25-93-47

Ясенявская Анна Леонидовна, аспирант кафедры физиологии и морфологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна 1, тел. (8512) 25-93-47, e-mail: yasen_9@mail.ru

УДК 616.24-036.12-078.73
© Т.А. Уклистая, О.С. Полунина, Х.М. Галимзянов, Е.Ф. Мартиросян, Н.В. Никифорова, 2011

Т.А. Уклистая, О.С. Полунина, Х.М. Галимзянов, Е.Ф. Мартиросян, Н.В. Никифорова

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Изучено распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов интерлейкина-1β (C+3953T) и фактора некроза опухоли-α (G-308A) у больных хронической обструктивной болезнью легких. Установлено их влияние на клинические характеристики и характер поражения сердечно-сосудистой системы. Полиморфизм C+3953T гена интерлейкина-1β модифицирует степень тяжести, форму заболевания и уровень давления в легочной артерии, а полиморфизм G-308A гена фактора некроза опухоли-α – характер обострения. Выявлены ассоциации полиморфизма генов интерлейкина-1β и фактора некроза опухоли-α с кардиоваскулярной патологией (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца).

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм генов, интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли-α.*

T.A. Uklistaya, O.S. Polunina, H.M. Galimzyanov, E.F. Martirosyan, N.V. Nikiforova

POLIMORPHISM GENES OF INFLAMMATORY CYTOKINES AND FEATURES OF THE COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The distribution of frequency of alleles and genotypes of multiform markers of interleukin's genes-1β (C+3953T) and tumor necrosis factor-α (G-308A) of patients with chronic obstructive pulmonary disease were examined. Their influence on clinical profiles and character of cardiovascular system affection was found out. The polymorphism C+3953T of interleukin's gene-1β modifies the severity, form of disease and pressure level in pulmonary artery and the polymorphism G-308A of gene of tumor necrosis factor-α – the character of recrudenscence. The association of polymorphism of interleukin's gene-1β and tumor necrosis factor-α with cardiovascular pathology (arterial hypertension, coronary heart disease) were defined.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, polymorphism genes, interleukin-1β, tumor necrosis factor-α.*

За последние десятилетия во многих странах отмечен многократный рост распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [5]. ХОБЛ рассматривается как патология дыхательных путей с системными проявлениями и относится к мультифакториальным заболеваниям [1, 3, 5, 6]. В качестве системных проявлений ХОБЛ описываются такие кардиоваскулярные эффекты как развитие хронического легочного сердца (ХЛС), формирование ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, эндотелиальной дисфункции [1]. Среди механизмов, инициирующих системное воспаление при ХОБЛ, значительная роль принадлежит провоспалительным цитокинам [3]. Для каждого мультифакториального заболевания активно исследуется генная сеть, проводится идентификация в ней центральных генов и генов модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизмов с той или иной клинической характеристикой [2]. Однако данные литературы по изучению полиморфизма генов провоспалительных цитокинов при ХОБЛ противоречивы [4, 7, 8].

Цель исследования: изучить распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) у больных ХОБЛ в зависимости от клинических особенностей течения заболевания и характера поражения сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. В исследование было включено 90 больных ХОБЛ, находящихся на лечении в терапевтическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» и 30 практически здоровых лиц г. Астрахани. Средний возраст больных составил 62,0±1,1 года. Средняя длительность заболевания – 17,5±0,9 года. 25 больных имели II стадию ХОБЛ, 37 – III и 18 – IV. У 36 из обследованных больных ХОБЛ сочеталась с ИБС в форме стенокардии напряжения II-III функционального класса, при этом 12 больных

перенесли инфаркт миокарда. У 37 больных ХОБЛ сочеталась с артериальной гипертензией, среди них у 18 – с ИБС. ХЛС осложняло течение заболевания у 36 больных. 23 пациента имели I функциональный класс ХСН, 20 – II и 11 – III. Оценка внутрисердечной и легочной гемодинамики проводилась при помощи допплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе «Vivid 7» (Норвегия). Генетическое исследование по определению полиморфизма (C+3953T) гена ИЛ-1β и (G-308A) гена ФНО-α выполнялось в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института Акушерства и гинекологии им Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург). Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica 6». Об ассоциации аллелей или генотипов с патологическим фенотипом судили по величине отношения шансов (ОШ), вычисляли границы 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение. В группе практически здоровых лиц для полиморфизма (C+3953T) гена ИЛ-1β и (G-308A) гена ФНО-α выявлено преобладание гомозиготных вариантов CC (70%) и GG (75,6%), что соответствует характеру распределения аллелей этих генов для других европеоидных популяций. Не было получено ассоциации полиморфизмов генов ИЛ-1β и ФНО-α с ХОБЛ. Проанализирован характер распределения полиморфизмов генов ИЛ-1β и ФНО-α в группе больных ХОБЛ в зависимости от клинических характеристик заболевания (табл. 1, 2).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса (+3953C/T) гена интерлейкина-1β в зависимости от клинических характеристик ХОБЛ

Признак	Генотипы (абсолютное число больных/частота)		p	ОШ (ДИ)	Аллели (абсолютное число больных/частота)		p	ОШ (ДИ)
	CT, TT	CC			T	C		
Возраст начала ХОБЛ: - до 50 лет - старше 50 лет	17/0,2621 0/0,400	48/0,7391 5/0,600	0,304	-	18/0,138 12/0,240	112/0,862 38/0,760	0,158	-
Частота обострений ХОБЛ в год: - 1-2 раза - 3 и более раз	18/0,3109 /0,281	40/0,6902 3/0,719	0,962	-	19/0,164 11/0,172	97/0,836 53/0,828	0,945	-
Характер обострения: - инфекционный - неинфекцион.	17/0,3091 0/0,286	38/0,6912 5/0,714	1,000	-	19/0,173 11/0,157	91/0,827 59/0,843	0,946	-
Стадия ХОБЛ: - III-IV стадии - II стадия	25/0,3852 /0,080	40/0,6152 3/0,920	0,005	7,19 (1,63-31,71)	28/0,215 2/0,040	102/0,785 48/0,960	0,003	6,59 (1,58-27,58)
Форма ХОБЛ: - бронхитическая - эмфизематозная	17/0,354 1/0,059	31/0,6461 6/0,941	0,026	8,77 (1,14-67,71)	19/0,198 1/0,029	77/0,802 33/0,971	0,024	8,14 (1,11-59,67)
Легочная гипертензия: - есть - нет	25/0,3622 /0,095	44/0,6381 9/0,905	0,028	5,4 (1,22-24,01)	27/0,196 3/0,071	111/0,804 39/0,929	0,062	-
Наличие ХЛС - есть - нет	15/0,4171 2/0,222	21/0,5834 2/0,778	0,082	-	17/0,236 13/0,120	55/0,764 95/0,880	0,066	-
Наличие диастолической дисфункции правого желудочка: - есть - нет	17/0,4251 0/0,200	23/0,5754 0/0,800	0,037	2,96 (1,2-7,32)	18/0,225 12/0,120	62/0,775 88/0,880	0,094	-
Наличие ИБС: - есть - нет	9/0,25 18/0,333	27/0,75 36/0,667	0,541	-	10/0,139 20/0,185	62/0,861 88/0,815	0,540	-
Наличие артериал. гипертонии: - есть - нет	17/0,46 10/0,189	20/0,5414 3/0,811	0,012	3,66 (1,46-9,14)	18/0,243 12/0,113	56/0,757 94/0,887	0,036	2,52 (1,16-5,48)
Наличие ХСН: - есть - нет	19/0,3528 /0,222	35/0,6482 8/0,778	0,280	-	21/0,194 9/0,126	87/0,806 63/0,875	0,307	-

Показано достоверное увеличение частоты выявления генотипов CT, TT и аллеля T полиморфного локуса C + 3953T гена ИЛ-1β у больных с III-IV стадией заболевания по сравнению со II (χ^2=7,98, df=1, p=0,005 и χ^2=8,0, df=1, p=0,003) и с бронхитической формой по сравнению с эмфизематозной (χ^2=5,47, df=1, p=0,026 и χ^2=5,48, df=1, p=0,024). Среди лиц с инфекционным характером обострения ХОБЛ по сравнению с неинфекционным достоверно чаще регистрировались носители генотипа GA, AA и аллеля A полиморфного локуса G-308A гена ФНО-α (χ^2=5,25, df=1, p=0,025 и χ^2=7,06, df=1, p=0,009). Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов ИЛ-1β и ФНО-α у больных ХОБЛ в зависимости от наличия патологии сердечно-сосудистой системы свидетельствует о достоверном преобладании у больных с легочной гипертензией и диастолической дисфункцией правого желудочка генотипов CT, TT полиморфного локуса C+3953T гена ИЛ-1β (χ^2=5,47, df=1, p=0,028 и χ^2=5,36, df=1, p=0,037).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса (-308 G/A) гена фактора некроза опухоли-α в зависимости от клинических характеристик ХОБЛ

Признак	Генотипы (абсолютное число больных/частота)		p	ОШ (ДИ)	Аллели (абсолютное число больных/частота)		p	ОШ (ДИ)
	GA,AA	GG			A	G		
Возраст начала ХОБЛ:								
- до 50 лет	17/0,262	48/0,738	0,598	-	20/0,138	110/0,862	0,732	-
- старше 50 лет	5/0,200	20/0,800			6/0,156	44/0,844		
Частота обострений ХОБЛ в год:								
- 1-2 раза	13/0,224	45/0,776	0,728	-	16/0,164	100/0,836	0,910	-
- 3 и более раз	9/0,281	23/0,719			10/0,172	54/0,828		
Стадия ХОБЛ:								
- II стадия	7/0,280	18/0,720	0,831	-	8/0,160	42/0,840	0,895	-
- III-IV стадии	15/0,231	50/0,769			18/0,138	112/0,862		
Форма ХОБЛ:								
- бронхитическая	12/0,250	36/0,750	0,754	-	14/0,146	84/0,854	0,986	-
- эмфизематозная	5/0,294	12/0,706			5/0,147	29/0,853		
Характер обострения:								
- инфекционный	18/0,327	37/0,673	0,025	3,77	22/0,200	88/0,800	0,009	4,13
- неинфекцион.	4/0,114	31/0,886		(1,20-11,90)	4/0,057	66/0,943		(1,40-12,14)
Легочная гипертензия:								
- есть	17/0,246	52/0,754	1,000	-	16/0,119	118/0,881	0,165	-
- нет	5/0,238	16/0,762			10/0,217	36/0,783		
Наличие ХЛС								
- есть	10/0,278	26/0,722	0,726	-	12/0,167	60/0,833	0,634	-
- нет	12/0,222	42/0,778			14/0,130	94/0,870		
Наличие диастолической дисфункции правого желудочка:								
- есть	9/0,225	31/0,775	0,891	-	10/0,125	70/0,875	0,652	-
- нет	13/0,260	37/0,740			16/0,160	84/0,840		
Наличие ИБС:								
- есть	14/0,389	22/0,611	0,019	3,66	17/0,236	55/0,764	0,008	3,4
- нет	8/0,148	46/0,852		(1,38-9,72)	9/0,083	99/0,917		(1,96-7,43)
Наличие артериал. гипертонии:								
- есть	6/0,162	31/0,838	0,205	-	7/0,095	67/0,905	0,169	-
- нет	16/0,302	37/0,698			19/0,176	87/0,806		
Наличие ХСН:								
- есть	12/0,222	42/0,778	0,726	-	15/0,139	93/0,861	0,966	-
- нет	10/0,278	26/0,722			11/0,153	61/0,847		

Среди больных ХОБЛ с артериальной гипертонией достоверно чаще встречались носители генотипа CT, TT и аллеля T полиморфизма C+3953T гена ИЛ-1β (χ^2=7,61, df=1, p=0,012 и χ^2=5,31, df=1, p=0,036), а с ИБС –

генотипа GA, AA и аллеля A полиморфизма G-308A гена ФНО-α (χ^2=6,79, df=1, p=0,019 и χ^2=8,16, df=1, p=0,008) по сравнению с лицами с ХОБЛ, не имеющими сердечно-сосудистой патологии. При сравнении частоты распределения изучаемых полиморфных локусов в группах больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертонией и ИБС и в группе здоровых статистически значимых различий не выявлено. У пациентов ХОБЛ с ХСН и без нее распределение генотипов генов ИЛ-1β и ФНО-α не различалось. Вместе с тем при наличии у пациентов ХОБЛ ХСН 2-3 ФК достоверно чаще встречались лица с генотипами GA, AA полиморфного локуса G-308A гена ФНО-α (χ^2 =7,41, df=1, p=0,008, ОШ=12,1, ДИ 1,53-96,12) по сравнению с имеющими 1 ФК ХСН.

Выводы. У больных с неблагоприятным течением ХОБЛ выявлены изменения частоты встречаемости тех аллелей генов ИЛ-1β и ФНО-α, которые тесно ассоциированы с изменениями интенсивности продукции соответствующих цитокинов. Результаты вскрывают новые аспекты предрасположенности к развитию у больных ХОБЛ кардиоваскулярной патологии и подтверждают данные литературы о возможном участии полиморфизма генов семейства провоспалительных цитокинов в качестве маркеров системных проявлений [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5-13.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б. Системное воспаление: перспектива исследований диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Клиническая геронтология – 2007. – № 7. – С. 50-56.
4. Сеитова Г.Н. Анализ взаимосвязи генов-кандидатов хронической обструктивной болезни легких с клиническими проявлениями болезни у татар и русских Западной Сибири: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Томск, 2004. – 22 с.
5. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С. 45-51.
6. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological prospective // Eur. Respir. J. – 2003. – № 22, (suppl. 46). – P. 2-4.
7. Lee J.M., Kang Y.R., Park S.H. [et al.]. Polymorphisms in interleukin-1B and its receptor antagonist genes and the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a Korean population: a case-control study // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102, № 9. – P. 1311-1320.
8. Papatheodorou A, Latsi P, Vrettou C. [et al.]. Development of a novel microarray methodology for the study of SNPs in the promoter region of the TNF-alpha gene: their association with obstructive pulmonary disease in Greek patients // Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 40, № 12. – P. 843-850.
9. Yanbaeva D.G., Dentener M.A., Creutzberg E.C., Wouters E.F. Systemic inflammation in COPD: is genetic susceptibility a key factor? // COPD. – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 51-61.

Уклистая Татьяна Ароновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43

Мартиросян Елена Феликсовна, соискатель кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

Никифорова Наталья Викторовна, ассистент кафедры восстановительной медицины и лечебной физкультуры ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43

УДК 616.36:577.15
© Б.И. Кантемирова, Н.В. Тимофеева, Д.А. Сычев, А.К. Стародубцев, В.И. Григанов, А.А. Шилова, 2011

Б.И. Кантемирова[1], Н.В. Тимофеева[1], Д.А. Сычев[2], А.К. Стародубцев[2], В.И. Григанов[1], А.А. Шилова[1]

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C19 У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В АСТРАХАНСКОМ РЕГИОНЕ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России

Впервые в Астраханском регионе у детей русской, татарской, калмыцкой, ингушской и чеченской этнической группы определено носительство «медленного» аллельного варианта полиморфизм гена CYP2C19*2 (G681A). Выявлена разная частота встречаемости полиморфного генотипа GG, гетерозиготного GA и гомозиготного AA по аллельному варианту CYP2C19*2, носительство которых ассоциировано с низкой активностью CYP2C9 и медленной скоростью метаболизма лекарственных средств субстратов CYP2C9. Генотипы AA и GA выявлены у 12-38% детей, что необходимо учитывать при назначении лекарственных средств- субстратов CYP2C19, с целью снижения риска нежелательных побочных реакций.
***Ключевые слова**: биотрансформация, полиморфизм генов, цитохром Р450, этнические группы, медленные метаболизаторы.*

B.I. Kantemirova, N.V. Timofeeva, D.A. Sychev, A.K. Starodubtsev, V.I. Griganov, A.A. Shilova

A COMPARATIVE STUDY OF CYP2C19 GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN LIVING IN THE ASTRAKHANIAN REGION

For the first time in the Astrakhanian region among children of Russian, Tatar, Kalmyk, Chechen and Ingush ethnic groups there was defined the presence of allelic variant gene polymorphism CYP2C19 * 2 (G681A). Different frequency of polymorphic genotypes GG, GA heterozygous and homozygous AA for allelic variants CYP2C19 * 2 carrier which were associated with low activity of CYP2C9 and the slow rate of metabolism of drugs substrates of CYP2C9 was found. Genotypes AA and GA were detected in 12-39% of children that must be considered when prescribing substrates, CYP2C19, in order to reduce the risk of unfavourable side reactions.
***Key words:** biotransformation, gene polymorphism, ethnic groups, slow metabolisators.*

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7).

Проблема безопасной фармакотерапии у детей имеет свою особую актуальность. Обусловлено это несколькими причинами. Для 75% детских заболеваний не существует специальных, педиатрических препаратов, учитывающих физиологические, возрастные особенности детского организма, мало данных по безопасности применения препаратов у детей и недостаточно специфических педиатрических лекарственных форм, приемлемых по органолептическим свойствам и физическим параметрам [7, 9].

Более 50% лекарственных средств (ЛС) назначаются нерационально, 50% пациентов неправильно применяют ЛС, 10% всех госпитализаций связано с побочным действием ЛС, а 70-80% ЛС, применяемых в педиатрии, не проходили клинические испытания на детях [1].

По мнению Л.С. Намазовой, рискованная практика «Label-off», когда детям назначаются лекарственные средства, разработанные для взрослых, сопутствует употреблению 90% лекарств, назначаемых новорожденным, 45% лекарств, назначаемых в больнице, 10-20% лекарств, назначаемых амбулаторно [8].

В программе Всемирной организации здравоохранения «Укрепление безопасности лекарственных средств для детей», которая была опубликована 21 сентября 2007 года, подчеркивается, что фармакокинетика лекарственных веществ в детском организме существенно отличается от таковой у взрослых [18]. Это связано с различными возрастными анатомо-физиологическими особенностями детского организма. В разные возрастные периоды существуют различные пропорции воды, жира и белков, что влияет на распределение и концентрацию препаратов, имеют место функциональные особенности печени и почек, что влечет за собой изменения биотрансформации и экскреции, желудочно-кишечного тракта, что влияет на абсорбцию. У детей 1-2-х лет клиренс лекарственных препаратов выше, чем у взрослых, что нередко требует назначения более высоких доз лекарственных препаратов в пересчете на килограмм массы [3, 9, 13]. У новорожденных и младенцев содержание плазменных белков, способных связывать лекарственные средства, снижено, что ведет к повышению концентрации «свободного» вещества в плазме крови и нередкому развитию токсических эффектов [3, 9, 13]. Яркий

клинический пример фармакокинетических возрастных отличий – более сильный, практически в 2 раза, супрессивный эффект циклоспорина у грудных детей в сравнении со старшими детьми [9].

Возрастные отличия носят не только количественный, но и качественный характер. Так, существуют разные пути метаболизма парацетамола у детей раннего возраста (конъюгация с сульфатами) в сравнении с подростками (конъюгация с глюкуроновой кислотой) [3, 9, 13].

В программе ВОЗ указано, что в настоящее время для многих препаратов отсутствуют надежные клинические данные об особенностях метаболизма веществ в детском организме, что объективно увеличивает риск побочных эффектов [18].

В этой ситуации возникает необходимость поиска методологии рационального, основанного на принципах доказательной медицины, персонализированного выбора лекарственного препарата, обеспечивающего максимальную индивидуальную эффективность и безопасность, позволяющего сформировать культуру потребления лекарственных средств в педиатрической практике, для предотвращения нежелательных побочных реакций.

Известно, что более 60% всех лекарственных препаратов, имеющихся на фармацевтическом рынке, представлено липофильными веществами, для элиминации которых нужна биотрансформация, преследующая цель перевести липофильное, не растворимое в воде вещество в гидрофильное, легко удаляющееся из организма через почки.

Ведущая роль в процессе биотрансформации лекарственных препаратов в печени принадлежит изоферментам системы цитохрома Р450 [6, 9, 11]. В настоящее время известно более тысячи изоферментов цитохрома Р450. Лекарственные вещества могут быть субстратами двух и более изоферментов, при этом различные изоферменты способны метаболизировать одно вещество в различных участках его молекулы. Наиболее важными для метаболизма лекарственных средств и наиболее хорошо изученными являются CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 [2, 6, 9, 11].

Приоритетным в формировании индивидуального ответа организма ребенка на лекарственный препарат является наследственная предрасположенность, изучение которой стало возможным благодаря развитию молекулярной генетики [2, 9, 11].

По данным литературных источников именно генетические особенности пациентов определяют до 50% всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность ЛС или нежелательные лекарственные реакции (НЛР) [21, 24].

Исследования полиморфизма генов, кодирующих выработку ферментных систем, участвующих в метаболизме лекарственных средств, в различных этнических группах детей позволяют обнаруживать новые аллельные варианты генов цитохрома Р450, учет которых необходим при проведении персонализированной фармакотерапии.

В Астраханском регионе фармакогенетические исследования в различных этнических группах имеют свою особую актуальность, поскольку Астрахань является, пожалуй, самым многонациональным городом России. Здесь проживает более 150 национальностей, среди которых: казахи, калмыки, чеченцы, ингуши, дагестанцы, русские, татары. Наибольшие по численности можно выделить следующие этнические группы: русские, казахи, калмыки, татары, этнические группы народностей Северного Кавказа – ингуши, чеченцы, дагестанцы, карачаевцы и черкесы [10].

CYP2C19 – представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 55 кДа. Ген CYP2C19 находится в 10 хромосоме, локусе 10q24.1-24.3. Субстратами являются амитриптилин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, диазепам, дивольпроекс-натрий, имипрамин, индометацин, карисопродол, кломипрамин, лансопразол, моклобемид, нелфинавир, нилутамид, омепразол, пантопразол, примидон, прогестерон, прогуанил, пропранолол, рабепразол, ритонавир, тенипозид, фенитоин, фенобарбитал, циклофосфамид, циталопрам, эзомепразол, варфарин, мефенитоин, мефобарбитал. Индукторы: карбамазепин, фенобарбитал, преднизон, рифампин. Ингибиторы: индометацин, кетоконазол, модафинил, пароксетин, пробеницид, рабепразол, ритонавир, тиклопедин, толбутамид, топирамат, троглитазон, хлорамфеникол, циметидин, флуоксетин. Ген CYP2C19 имеет ряд мутаций. Распространенность медленного типа метаболизма среди европейского населения составляет 2-5%, среди азиатского 15-20% [6, 11].

В Российской Федерации изучено клиническое значение полиморфизма гена CYP2C19 при применении ингибиторов протонного насоса у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Подавляющее большинство больных с кислотозависимыми заболеваниями имеют GG генотип по CYP2C19*2 и, соответственно, быстро метаболизируют ингибиторы протонного насоса, что необходимо учитывать при подборе дозы препаратов [4, 13]. Есть работы по изучению полиморфизма гена CYP2C19 и его влияние на формирование аллергических заболеваний у татар в Республике Башкортостан [12]. Проведены работы по изучению влияния полиморфизма CYP2C19 на реактивность тромбоцитов, фармакокинетику и фармакодинамику клопидогреля, а также частоту развития сердечно-сосудистых событий и осложнений [5, 14, 17, 19, 20]. Доказано протективное действие полиморфного аллеля CYP2C19*17 на сердечно-сосудистые осложнения в постинфарктном периоде [19, 22]. Работами ряда авторов продемонстрирована связь осложнений у пациентов после коронарного стентирования с наличием полиморфного аллеля CYP2C19*2 [23]. Описан полиморфизм CYP2C19 у молодых людей, получавших клопидогрель после перенесенного инфаркта миокарда, и его влияние на частоту побочных эффектов клопидогреля [15]. Показана важность генотипирования CYP2C19 при проведении комбинированной терапии кло-

пидогрелем и омепразолом в постинфарктном периоде у лиц, имеющих кровотечения в анамнезе в связи с язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта [16].

В доступной литературе, сведений, касающихся изучения полиморфизма CYP2C19 у детей, в зависимости от этнической принадлежности, мы не встретили. В то же время, учитывая участие изофермента CYP2C19 в метаболизме большого количества лекарственных препаратов, изучение его полиморфизма у детей является важным аспектом при проведении терапии противосудорожными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами, антикоагулянтами, противовирусными средствами, цитостатиками, ингибиторами протонной помпы и др.

Цель исследования: изучить частоты генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A у детей, принадлежащих различным этническим группам, проживающих на территории Астраханского региона.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на кафедре педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Разработка алгоритмов персонализированной фармакотерапии в педиатрии на примере Астраханского региона» (МК-1767.2011.7). В исследование вошли 208 детей, различных этнических групп: русские – 52 человека, калмыки – 45, ингуши – 35, чеченцы – 41, татары – 35 человек. Возраст обследуемых от 1 года до 18 лет. Обследование проводилось при добровольном согласии ребенка или его родителей, после ознакомления с целями и задачами исследования. Научное исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России (протокол № 10 от 12.11.2010). Этническая принадлежность определялась тем, как себя сами идентифицировали оба родителя. При формировании этнических групп в исследование не вошли дети, рожденные от смешанных браков, близкие родственники в пределах одной семьи (братья и сестры). В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из кубитальной вены, собранная в пробирки с ЭДТА. Определение полиморфизма CYP2C19 осуществляли методом полимеразной цепной реакции, предварительно выделив ДНК из образцов крови.

Статистическую обработку результатов осуществляли методами непараметрической статистики, с использованием программы GraphPad. Для изучения распределения частот полиморфизма CYP2C19 использовали метод χ^2 (уравнение Пирсона с поправкой Йетса) и метод Фишера. Для изучения равновесного распределения частот генотипов CYP2C19 в исследуемых этнических группах использовали формулу Харди-Вайнберга. Значения считались достоверными при $p>0,05$.

Результаты и их обсуждение. При изучении равновесного распределения частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A в общей выборке (n=208), согласно уравнению Харди-Вайнберга, было установлено, что группа исследования соответствует равновесию Харди-Вайнберга – $\chi^2=0,8242$, $p=0,3640$ ($p>0,05$), что свидетельствует о репрезентативности выборки. Во всех наблюдаемых нами этнических группах также отмечено соответствие равновесному распределению частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A, согласно уравнению Харди-Вайнберга: в группе детей русской национальности $\chi^2=0,7830$, $p=0,3762$ ($p>0,05$), в группе детей татарской национальности $\chi^2=0,2976$, $p=0,5854$($p>0,05$). В калмыцкой этнической группе $\chi^2=0,3240$, $p=0,5692$ ($p>0,05$), в группе лиц ингушской национальности $\chi^2=0,1212$, $p=0,7277$ ($p>0,05$). В чеченской этнической группе $\chi^2=0,3267$, $p=0,5676$ ($p>0,05$).

При сравнении частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A у детей русской и чеченской национальности (табл. 1) разница в частотах распределения оказалась недостоверной ($\chi^2=0,2061$ $p=0,6499$; метод Фишера – $p=0,6064$). Примерно с одинаковой частотой встречался генотип CYP2C19 GG. В группе русских детей он составил 77%, в группе детей чеченской национальности 82%. Гетерозиготный полиморфизм CYP2C19 GA был выявлен у 23% русских и 18% чеченских детей.

Таблица 1

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру (CYP2C19*2) CYP2C19 у русских и чеченцев

Тип	Русские n=52	Чеченцы n=41
GG	40 (77%)	34 (82%)
GA+AA	12 (23%)	7 (18%)

Метод χ^2, $\chi^2=0,2061$, $p=0,6499$ (не достоверно)

Тип	Русские n=52	Чеченцы n=41
GG	40 (77%)	34 (82%)
GA+AA	12 (23%)	7 (18%)

Метод Фишера, $p=0,6064$ (не достоверно).

При сравнении частот генотипов CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A у детей русской и татарской национальности разница в частотах распределения оказалась также недостоверной (метод χ^2, $\chi^2=0,005781$, $p=0,9394$; метод Фишера, – $p=0,7965$) (табл. 2). Одинаково часто в обеих этнических группах встречался дикий тип GG: 77% у детей русской национальности и 80% у детей татарской. Полиморфизм GA CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A был несколько выше у детей русской национальности – 23% по

сравнению с детьми татарской национальности – 17%. Полиморфизм AA CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A обнаружен у детей татарской национальности – 3%. У детей русской национальности он не выявлен.

Таблица 2

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у русских и татар

Тип	Русские n=52	Татары n=35
GG	40 (77%)	28 (80%)
GA+AA	12 (23%)	7 (20%)

Метод χ^2, χ^2=0,005781, p=0,9394 (не достоверно)

Тип	Русские n=52	Татары n=35
GG	40 (77%)	28 (80%)
GA+AA	12 (23%)	7 (20%)

Метод Фишера, p=0,7965 (не достоверно).

При сравнении частот распределения генотипов CYP2C19 по маркеру G681A у русских и калмыков статистически достоверной разницы в распределении частот полиморфных аллелей CYP2C19 в нашем исследовании мы не выявили (табл. 3). Генотип GG встречался у 77% русских детей и 62% детей калмыцкой национальности. Медленный тип метаболизма (суммарный гетерозиготный GA и гомозиготный AA) наблюдался у 23% русских детей и 38% калмыков. Метод χ^2, χ^2=1,836, p=0,1755; метод Фишера – p=0,1262.

Таблица 3

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) по CYP2C19 у русских и калмыков

Тип	Русские n=52	Калмыки n=45
GG	40 (77%)	28 (62%)
GA+AA	12 (23%)	17 (38%)

Метод χ^2, χ^2=1,836, p=0,1755 (не достоверно)

Тип	Русские n=52	Калмыки n=45
GG	40 (77%)	28 (62%)
GA+AA	12 (23%)	17 (38%)

Метод Фишера, p=0,1262 (не достоверно)

В группах детей русской и ингушской национальностей полиморфные типы гена CYP2C19, идентифицируемые по маркеру G681A были распределены примерно равномерно, без статистически достоверной разницы. Генотип GG встречался у 77% русских детей и 88% детей ингушской национальности (табл. 4). Генотип GA CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A и генотип AA встречался у 23% русских и 12% ингушских детей. Метод χ^2, χ^2=1,195, p=0,2744; метод Фишера – p=0,2593.

Таблица 4

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) по CYP2C19 у русских и ингушей

Тип	Русские n=52	Ингуши n=35
GG	40 (77%)	31 (88%)
GA+AA	12 (23%)	4 (12%)

Метод χ^2, χ^2=1,195, p=0,2744 (не достоверно)

Тип	Русские n=52	Ингуши n=35
GG	40 (77%)	28 (88%)
GA+AA	12 (23%)	17 (12%)

Метод Фишера, p=0,2593 (не достоверно)

Сравнивая распределение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у детей калмыков и татар было выявлено практически равномерное распределение полиморфных аллелей GG, GA, AA без статистически достоверной разницы (табл. 5). Метод χ^2, χ^2=2,177, p=0,1401; метод Фишера – p=0,1392. Наличие дикого типа GG наблюдалось у 62% калмыков и 80% татар. Генотип GA CYP2C19 по поли-

морфному маркеру G681A был выявлен у 36% калмыков и 17% татар. Генотип AA наблюдался в 2% случаев у детей калмыцкой национальности и 3% татарской.

Таблица 5

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у калмыков и татар

Тип	Калмыки n=45	Татары n=35
GG	28 (62%)	28 (80%)
GA+AA	17 (38%)	7 (20%)

Метод χ^2, χ^2=2,177, p=0,1401 (не достоверно)

Тип	Калмыки n=45	Татары n=35
GG	28 (62%)	28 (80%)
GA+AA	17 (38%)	7 (20%)

Метод Фишера, p=0,1392 (не достоверно).

Сравнивая распределение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у калмыков и ингушей, выявлены выраженные статистически достоверные отличия – метод χ^2, χ^2=5,765, p=0,0163; метод Фишера – p=0,0102 (табл. 6). Наличие дикого типа GG наблюдалось у 62% калмыков и 88% ингушей. Генотип GA CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A выявлен у 36% калмыков и 12% ингушей. Генотип AA CYP2C19 по полиморфному маркеру G681A был обнаружен только у детей калмыцкой национальности – 2%.

Таблица 6

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у калмыков и ингушей

Тип	Калмыки n=45	Ингуши n=35
GG	28 (62%)	31 (88%)
GA+AA	17 (38%)	4 (12%)

Метод χ^2, χ^2=5,765, p=0,0163 (выраженные статистически достоверные различия)

Тип	Калмыки n=45	Ингуши n=35
GG	28 (62%)	31 (88%)
GA+AA	17 (38%)	4 (12%)

Метод Фишера p=0,0102 (выраженные статистически достоверные различия).

При сравнении частоты распределения полиморфных генов по маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у калмыков и чеченцев выявлены статистически достоверные различия в частотах встречаемости дикого типа GG, гетерозиготного GA и гомозиготного AA – метод χ^2, χ^2=3,6, p=0,0289; метод Фишера – p=0,0280 (табл. 7). Полиморфный тип GG встречался 62% калмыков и 82% чеченцев. Гетерозиготный тип GA встречался у 36% детей калмыцкой национальности и 18% чеченской. Гомозиготный тип AA CYP2C19 по маркеру G681A у представителей чеченской этнической группы не обнаружен.

Таблица 7

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у калмыков и чеченцев

Тип	Калмыки n=45	Чеченцы n=41
GG	28 (62%)	34 (82%)
GA+AA	17 (38%)	7 (18%)

Метод χ^2, χ^2=3,6, p=0,0289 (значительная статистически достоверная разница)

	Калмыки n=45	Чеченцы n=41
GG	28 (62%)	34 (82%)
GA+AA	17 (38%)	7 (18%)

Метод Фишера, p=0,0280 (значительная статистически достоверная разница).

При сравнении частот распределения полиморфных генотипов по маркеру G681A CYP2C19 у детей татарской и ингушской национальности, установлено, что частота встречаемости трех типов GG, GA, AA практически одинаково равномерно распределена в обеих этнических группах (табл. 8). Разница оказалась статистически не достоверна. Дикий тип GG выявлен у 80% татар и 88% ингушей. Генотип GA CYP2C19 по маркеру G681A наблюдался у 17% татар и 12% детей ингушской национальности. Генотип AA CYP2C19 по маркеру G681A выявлен только у детей татарской национальности и составил 3%. Метод χ^2, χ^2=0,4314, p=0,5113; метод Фишера – p=0,5130.

Таблица 8

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у татар и ингушей

Тип	Татары n=35	Ингуши n=35
GG	28 (80%)	31 (88%)
GA+AA	7 (20%)	4 (12%)

Метод χ^2, χ^2=0,4314, p=0,5113 (не достоверно)

	Татары n=35	Ингуши n=35
GG	28 (80%)	31 (88%)
GA+AA	7 (20%)	4 (12%)

Метод Фишера, p=0,5130 (не достоверно).

В группах детей татарской и чеченской национальности полиморфные типы CYP2C19 встречались также, примерно с одинаковой частотой. Дикий тип GG встречался у 80% татар и 82% чеченцев. Медленными метаболизаторами (GA+AA) в группе татар оказались 20% детей, в группе детей чеченской национальности – 18% (табл. 9). Метод χ^2, χ^2=0,00097, p=0,9751; метод Фишера – p=0,7743.

Таблица 9

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) по CYP2C19 у татар и чеченцев

Тип	Татары n=35	Чеченцы n=41
GG	28 (80%)	34 (82%)
GA+AA	7 (20%)	7 (18%)

Метод χ^2, χ^2=0,00097, p=0,9751 (не достоверно)

Тип	Татары n=35	Чеченцы n=41
GG	28 (80%)	34 (82%)
GA+AA	7 (20%)	7 (18%)

Метод Фишера, p=0,7743 (не достоверно)

При сравнении частот распределения полиморфных генотипов по маркеру G681A CYP2C19 у детей ингушской и чеченской национальности статистически достоверной разницы распределения не выявлено (табл. 10). Метод χ^2, χ^2=0,1370, p=0,7113; метод Фишера – p=0,5327. Дикий тип GG выявлен у 88% детей ингушской национальности и 82% чеченской. Генотип GA CYP2C19 по маркеру G681A наблюдался у 12% ингушей и 18% детей чеченской национальности. Генотип AA CYP2C19 по маркеру G681A не выявлен.

Таблица 10

Сравнение частот генотипов по полиморфному маркеру G681A (CYP2C19*2) CYP2C19 у ингушей и чеченцев

	Ингуши n=35	Чеченцы n=41
GG	31 (88%)	34 (82%)
GA+AA	4 (12%)	7 (18%)

Метод χ^2, χ^2=0,1370, p=0,7113 (не достоверно)

	Ингуши n=35	Чеченцы n=41
GG	31 (88%)	34 (82%)
GA+AA	4 (12%)	7 (18%)

Метод Фишера, p=0,5327 (не достоверно).

Суммируя генотип GA с генотипом AA по маркеру G681A изофермента цитохрома P450 CYP2C19 установлено, что медленными метаболизаторами ЛС - субстратов CYP2C19 являются 23% детей русской национальности, татарской этнической группы – 20%, чеченской национальности – 18%, калмыцкой – 38%, ингушской – 12%.

Заключение. Таким образом, у детей русской, татарской, ингушской, калмыцкой и чеченской национальностей, проживающих на территории Астраханского региона, выявлена разная частота встречаемости полиморфных типов изофермента цитохрома P450 CYP2C19 по маркеру G681A. Практически у каждого пятого ребенка русской, татарской и чеченской национальности обнаружен медленный тип метаболизма лекарственных средств – субстратов CYP2C19 по маркеру G681A. В группе детей калмыцкой национальности примерно каждый третий ребенок имеет медленный метаболизм лекарственных средств, метаболизирующихся CYP2C19, что необходимо учитывать при проведении персонализированной фармакотерапии с целью профилактики нежелательных побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Намазова Л.С., Сайткулов К.И. [и др.]. Российский национальный педиатрический формуляр и рациональное использование лекарственных средств у детей // Практика педиатра. – 2007. – № 9. – С. 3-11.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». – Санкт-Петербург: Интермедика, 2000. – 272 с.
3. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. Руководство для врачей. – Москва: Медицина, 2003. – 544 с.
4. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 12. – С. 32-37.
5. Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. [и др.]. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогреля и прогноз для пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – № 51. – С. 8-18.
6. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм. – 2004. – 144 с.
7. Малышева Е.А., Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н. [и др.]. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 2. – С. 40-48.
8. Намазова Л.С. Клинические исследования с участием детей: альтернативы нет // Фармацевтический вестник. – 2006. – № 37. – С. 442.
9. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей / под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – Москва.: Бионика, 2002. – 368 с.
10. Степанов В.В. Этнический и религиозный состав населения Приволжского федерального округа // Материалы регионального семинара «Миграционная ситуация в регионах России». – М., 2003. – С. 178-196.
11. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. [и др.]. Клиническая фармакогенетика. Учебное пособие / под ред. академика РАМН В.Г. Кукеса и академика РАМН Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
12. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Нургалиева А.Х. [и др.]. Роль полиморфных вариантов генов системы биотрансформации в развитии аллергических заболеваний у татар // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 28-35.
13. Цодикова О.М. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность антисекреторной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протонного насоса: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Москва, 2006. – 18 с.
14. Gladding P., Webster M., Zeng I. [et al.]. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial // JACC Cardiovasc. Interv. – 2008. – № 6. – P. 620-627.
15. Collet J.P, Hulot J.S, Pena A. [et al.]. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // Lancet. – 2009. – № 24. – P. 309-317.
16. Fernando H., Dart A.M., Peter K. [et al.]. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy // Thromb. Haemostat. – 2011. – № 6. – P. 933-944.
17. Jeong Y.H., Kim I.S., Park Y. [et al.]. Carriage of cytochrome 2C19 polymorphism is associated with risk of high post-treatment platelet reactivity on high maintenance-dose clopidogrel of 150 mg/day: results of the ACCEL-DOUBLE (Accelerated Platelet Inhibition by a Double Dose of Clopidogrel According to Gene Polymorphism) study // JACC Cardiovasc. Interv. – 2010. – № 3. – P. 731-741.
18. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W. [et al.]. Developmental pharmacology — drug disposition, action and therapy in infants and children // N. Eng. J. Med. – 2003. – P. 1157–1167.
19. Sibbing D., Koch W., Gebhard D. [et al.]. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement // Circulation. – 2010. – № 2. – P. 512-518.
20. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. [et al.]. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. – 2009. – № 22. – P.363-375.
21. Steinbrook R. Testing medications in children // N. Eng. J. Med. – 2002. – Vol. 347 – P. 18.
22. Tiroch K.A., Sibbing D., Koch W. [et al.]. Protective effect of the CYP2C19 *17 polymorphism with increased activation of clopidogrel on cardiovascular events // Am. Heart J. – 2010. – № 3. – P. 506-512.
23. Trenk D., Hochholzer W., Fromm M.F. [et al.]. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – № 20. – P. 1925-1934.

24. William E.E., Pharm. D., Howard L.M. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 538-549.

Кантемирова Бэла Исмаиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agmanauka@mail.ru

Тимофеева Наталия Викторовна, ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом клинической аллергологии и фитотерапии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 8, тел. (495) 636-06-36, e-mail: rektorat@mma.ru

Стародубцев Алексей Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 8, тел. (495) 636-06-36, e-mail: rektorat@mma.ru

Григанов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail:agma@astranet.ru

Шилова Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.379-008.64-071:616.441-008.64
© С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова, С.Н. Касаткин, 2011

С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова, С.Н. Касаткин

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА И УРОВНЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ sICAM-1 и sVCAM-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

С целью изучения зависимости между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 обследовано 67 больных (17 мужчин и 50 женщин) сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом в возрасте от 45 до 60 лет (в среднем 53,45±5,92 года). Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 ($p<0,05$) у пациентов данной группы. Полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом и требуют своевременного проведения активных мероприятий по профилактике атеросклероза.

Ключевые слова: *сахарный диабет, манифестный гипотиреоз, комплекс интима-медиа, молекулы адгезии.*

S.G. Kasatkina, T.N. Panova, S.N. Kasatkin

CLINICO-DIAGNOSTIC VALUE OF STUDYING OF THE INTIMA-MEDIA COMPLEX AND THE LEVEL OF MOLECULES OF ADHESION sICAM-1 AND sVCAM-1 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND HYPOTHYROIDISM

127 patients (27 male and 100 female) with diabetes mellitus of the second type and hypothyroidism at the age of 45-60 (the average age is 53,45±5,92 years) were examined with aim of studying the dependence between the thickness of intima-media complex of the common carotid artery and the level of expression of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1. Statistically reliable correlation between the thickness of intima-media complex of the common carotid artery and the level of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 ($p<0,05$) was investigated. The obtained results showed that the risk of cardio-vascular diseases to be high for patients with diabetes mellitus of the second type and hypothyroidism. The results contributed to timely usage of active preventive measures against atherosclerosis.

Key words: *diabetes mellitus, hypothyroidism, intima-media complex, adhesion molecules.*

Высокий риск сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [4].

Манифестный гипотиреоз (МГ) – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в организме. Это одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний после сахарного диабета 2 типа. По данным различных авторов [5, 6], частота манифестного гипотиреоза в популяции достигает от 0,2% до 2%. В то же время субклинический (латентный, скрытый, «молчащий») гипотиреоз диагностируется в 5-10 раз чаще. Он выявляется у 7-10% женщин и 2-3% мужчин. По статистике, ежегодно 5% случаев латентного гипотиреоза переходит в манифестный [5]. Согласно данным крупномасштабного исследования Whickham Suvery, частота вновь выявленных больных манифестным гипотиреозом среди женщин составила 4,1 на 1000 в год, а среди мужчин – 0,6 на 1000 в год [6].

Распространенность сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы возрастает, однако вопрос о влиянии нарушения функции щитовидной железы на сосудистые осложнения недостаточно изучен.

Дисфункция эндотелия является одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания еще до появления атеросклеротических бляшек. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить еще до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования [1, 2]. Маркером его ранней доклинической стадии является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Процессы атеросклеротического поражения сосудов медленно прогрессируют в течение многих лет задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что основой патогенеза атеросклеротического процесса являются иммуновоспалительные реакции [3].

Наибольшие перспективы связывают с использованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) [7]. Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [7].

Целью исследования явилось изучение зависимости между комплексом интима-медиа общей сонной артерии, и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом.

Материалы и методы исследования. Нами были обследованы 67 пациентов сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом, находившихся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова» г. Астрахани в период с 2007 по 2010 год. В ходе работы также изучались амбулаторные карты данных больных.

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз СД 2 типа с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий макрососудистых осложнений (для диагностики СД 2 типа использовались совокупность жалоб больного, анамнез заболевания, характер клинического течения болезни, результаты объективного и лабораторно-инструментального обследований в соответствии с диагностическими критериями, утвержденными ВОЗ в 1999 г.); подтвержденный диагноз МГ (выявление уровня тиреотропного гормона (ТТГ)>10,0 мкМЕ/мл, свободного тироксина (св. Т4)<10,2 нмоль/л); возраст пациентов до 60 лет; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: пациенты, имеющие в качестве сопутствующей патологии тяжелые нарушения функции печени и почек, артериальную гипертензию, тяжелые хронические заболевания легких, онкопатологию, заболевания системы крови, инфекционные болезни, а также острые воспалительные процессы любой локализации.

Все пациенты проходили стационарное физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3», США с линейным датчиком 7,5 МГц.

Методом пальпации определяли размеры щитовидной железы, оценивали ее форму, консистенцию, смещаемость, наличие узлов. УЗИ щитовидной железы определяли объем железы, эхогенность, наличие кист, кальцификатов, узлов. Иммуноферментным методом контролировали уровень св. Т4 и ТТГ в сыворотке крови, титр антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы. Оценивался в динамике уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, показатели липидного спектра.

У всех пациентов было исследовано содержание в крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM. Данные маркеры определяли в венозной крови однократно при госпитализации иммуноферментным методом, используя соответствующие тест-системы производства компании Bender Medsystems (Австрия).

Группу сравнения составили 134 больных СД 2 типа с эутиреозом (ЭТ), средний возраст которых составил 51,46±5,17 года, длительность заболевания СД 2 типа – 4,23±5,36 года. Средний объем ЩЖ составил 20,10±0,25 мл.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Предварительно проверяли распределение показателей в выборке для оценки возможности использования параметрических критериев. Для анализа корреляционной связи двух признаков применяли метод Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования. При проведении клинического обследования были получены следующие клинико-лабораторные данные (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2 типа (M±m)

Показатели	СД 2 типа с МГ	СД 2 типа с ЭТ	Референсные значения
Пол (м/ж)	50/17	90/44	-
Возраст, годы	53,45±5,92	51,46±5,17	-
Длительность СД, годы	4,61±5,16	4,23±5,36	-
HbAlc (%)	8,51±0,12	8,30±0,02	<6,0
ТТГ, мкМЕ/мл	15,27±0,87*	2,14±0,12	0,2-3,4
Св.Т4, нмоль/л	5,86±0,76*	14,67±0,13	10,2-22,5
АтТПО, Ед/мл	389,17±1,86*	23,94±0,16	0-30
ИМТ, кг/м^2	29,5±1,4	26,20±1,80	-

Примечание: *p<0,05 по сравнению с группой СД 2 типа с ЭТ

У обследуемых больных (50 женщин и 17 мужчин) с СД 2 типа и МГ возраст колебался от 45 до 60 лет (в среднем 53,45±5,92 года), средняя длительность заболевания СД 2 типа составила 4,61±5,16 года. У всех пациентов данной группы наблюдался повышенный уровень ТТГ (15,27±0,97 мкМЕ/мл) и пониженный Св.Т4 (5,86±0,76 н/моль/л). Данные АтТПО в группе СД 2 типа с МГ достоверно превышали (p<0,05) нормальные показатели. Средний объем ЩЖ составил 19,30±0,47 мл. У больных были обнаружены нарушения углеводного и липидного спектра крови: в основном гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Уровень гликемии натощак в данной группе пациентов составил в среднем 8,45±0,12 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 11,46±0,48 ммоль/л., гликированный гемоглобин (НЬА1с) – 8,42±0,13%.

На момент включения в исследование показатели липидного спектра у больных СД 2 типа с МГ были достоверно выше, чем в группе сравнения: общий холестерин составил 6,50±0,92 ммоль/л и ЛПНП – 3,30±0,08 ммоль/л, триглицериды – 3,20±0,07 ммоль/л. Обследование пациентов через год после включения в исследование показало, что у больных, получавших эутирокс, отмечалось достоверное их снижение (p<0,05): общий холестерин составил 5,50±1,34 ммоль/л и ЛПНП – 2,70±0,05 ммоль/л, триглицериды – 2,65±0,11 ммоль/л.

Учитывая то, что атеросклеротический процесс сопровождается структурными и функциональными изменениями тканей сердца и периферических сосудов, мы сочли возможным исследовать маркер его ранней доклинической стадии, каковым является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Анализ результатов УЗИ общей сонной артерии показал, что в группе больных СД 2 типа с МГ толщина КИМ достоверно увеличилась на 1,53 мм и составила 2,47±0,18 мм по сравнению с СД 2 типа с ЭТ (табл. 2).

Известно, что под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии, таких, как внутриклеточная молекула адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточная молекула адгезии (sVCAM-1). Эти молекулы усиливают прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение моноцитов в интиму сосудов [7].

У больных СД 2 типа с МГ уровень sICAM-1 составил 287,80±0,12 нг/мл, что в 1,5 раза выше такового в группе сравнения.

Уровень молекулы sVCAM-1 у больных СД 2типа с МГ исходно превышал таковой в группе СД 2 типа с ЭТ в 3 раза (1987,40±0,32 нг/мл).

Нами был проведен анализ взаимосвязи выраженности толщины КИМ и уровня sICAM-1 и sVCAM-1.

Корреляционный анализ показал высокий уровень корреляции (прямая корреляционная связь) между уровнем холестерина и КИМ (r=0,73), а так же между уровнем КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 (r=0,77) и sVCAM-1 на момент включения в исследование больных (r=0,86).

Полученные результаты свидетельствуют, что наличие МГ у больных СД 2 типа служит дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска. Назначение заместительной терапии позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Таблица 2

Уровень молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) и толщины КИМ (M±m)

Показатели	СД 2типа с МГ	СД 2типа с ЭТ
КИМ (мм)	2,47±0,18*	0,94±0,28
sICAM-1 (нг/мл)	287,80±0,12*	187,14±0,09
sVCAM-1 (нг/мл)	1987,40±0,32*	1303,15±0,12

Примечание: *p<0,05 по сравнению с больными СД 2 типа ЭТ

Выводы.

1. При манифестном гипотиреозе у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдается более выраженное проатерогенное изменение липидного спектра крови в виде повышения уровней ХС и ЛПНП по сравнению с группой больных СД 2 типа с эутиреозом.
2. Установлена положительная корреляционная связь в группе больных СД 2 типа с МГ на момент включения в исследование между толщиной КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 (соответственно r=0,77; r=0,86).
3. Измерение толщины комплекса интима-медиа позволяет диагностировать макроангиопатию на ранней стадии до появления ее клинических проявлений, а уровень молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 может выступать в качестве маркера атеросклеротического процесса у больных СД 2типа с манифестным гипотиреозом.

Указанные особенности являются признаками эндотелиальной дисфункции и наряду с дислипидемией могут свидетельствовать о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с СД 2 типа с МГ и требуют своевременного проведения активных мероприятий по профилактике атеросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дадова Л.В. Клиническое значение ультразвуковых допплеровских методов исследования у больных атеросклерозом различных сосудистых бассейнов и сахарным диабетом 2 типа: дис. … д-ра мед. наук. – М., 2008. – 232 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. – М.: Универсум Паблишинг. – 2003. – 455 с.
3. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. Сахарный диабет: ангиопатии окислительный стресс: Пособие для врачей – М.: ГУП «Медицина для вас». – 2003. – 85 с.
4. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // Circulation. – 1999. – Vol. 100 – P. 1132-1133.
5. Hak A., Pols H., Visser T. [el al.]. Subclinical hypothyroidism is anindependent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 270-278.
6. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the US PreventiveServices Task Force // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 128-141.
7. Malik I., Danesh J., Whincup P. [et al.]. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis // Lancet. – 2001. – Vol. 358 – P. 971-975.

Касаткина Светлана Григорьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ревматологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Панова Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Касаткин Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лечебной физкультуры, спортивной медицины и физиотерапии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.379-008.64-06-084-089.23
© В.А. Кисляков, К.Г. Гендлин, 2011

В.А. Кисляков[1], К.Г. Гендлин[2]

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ ЯЗВ И ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ФГУП «Астраханское протезно-ортопедическое предприятие «ОРТО» Минздравсоцразвития России

Профилактикой рецидивов язв и гнойно-некротических осложнений после органосохраняющих операций на стопе является ортопедическая коррекция. Обследовано 45 пациентов на диагностическом комплексе «ДиаСлед-Скан». Предлагается система коррекции биомеханики опорно-двигательного аппарата использованием ортопедической обуви и индивидуальных стелек.

Ключевые слова: *синдром диабетической стопы, рецидивы язв и гнойно-некротических осложнений, ортопедическая коррекция.*

V.A. Kislyakov, K.G. Gendlin

SYNDROME OF DIABETIC FOOT: ORTHOPEDIC CORRECTION IN RELAPSES OF ULCERS AND PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS

The orthopedic correction should be considered to be the prophylactic measure for relapses of ulcers and purulent-necrotic complications after some organ preserving operations on the foot. 45 patients were examined using the diagnostic complex «DiaSled-Skan». The system of correction in biomechanics of supporting-moving apparatus may be proposed using orthopedic shoes and individual insoles.

Key words: *syndrome of diabetic foot, relapses of ulcers and purulent-necrotic complications, orthopedic correction.*

«Неинфекционная эпидемия» – так определен Всемирной Организацией Здравоохранения сахарный диабет (СД), поэтому в 2006 году принята резолюция ООН о лечении пациентов СД. По последним данным общая численность больных СД составляет более 246 млн человек. В последнее десятилетие внимание специалистов обращено к синдрому диабетической стопы (СДС), приносящему колоссальный экономический ущерб обществу. Эпидемиологические и клинические исследования последних 15 лет показали новые подходы в профилактике возникновения язв, одним из которых является биомеханическая коррекция нарушений функций стоп у пациентов «группы риска» [3, 4]. Выделяют несколько функций стопы: опорная, аккомодационная (приспособление к неровной поверхности), рессорная (компенсация механической нагрузки), толчковая. Потеря или нарушение одной из этих функций приводит к возникновению биомеханической перегрузки стопы. В результате определенные места на стопе испытывают большие нагрузки, но пациент с полинейропатией боли не чувствует и продолжает подвергать свою стопу механическим перегрузкам, приводящим к формированию язв. Язвы локализуются в проекции головок плюсневых костей I, III и V пальцев, или в местах сдавления обувью. Часто возникают переломы костей стопы [5, 6]. Новой проблемой в хирургии СДС являются пациенты с рецидивами язв и гнойно-некротических осложнений после органосохраняющих операций на стопе [1, 2].

Цель: совершенствование результатов лечения пациентов с рецидивами язв и гнойно-некротических осложнений СДС в послеоперационном периоде.

Материал и методы. В Астраханском протезно-ортопедическом предприятии «ОРТО» было обследовано с использованием диагностического программно-аппаратного комплекса «ДиаСлед-Скан» на базе персонального компьютера 45 больных (30 женщин и 15 мужчин) с СДС после различных органосохраняющих операций па стопе в возрасте от 50 до 65 лет. Исследования проводились с целью выбора ортопедической обуви для профилактики возникновения повторных рецидивов язв и гнойно-некротических осложнений СДС. Использование «ДиаСлед-Скан» в послеоперационном периоде, после полного формирования рубца, позволило сканировать подошвенную поверхность стопы и получить изображения стоп сбоку и сзади, а также выполнить расчет плантографических и подометрических индексов стопы: угла сустава Шопара; угла отклонения первого пальца; коэффициента распластанности переднего отдела стопы; подометрического индекса; угла вальгусного отклонения оси пяточного отдела стопы относительно вертикали; наибольшую высоту супинатора пяточного отдела стопы; показателя дуги свода стопы.

Результаты и обсуждение: Оказалось, что у пациентов после органосохраняющей операции на стопе отмечается распластанность переднего отдела стопы (норма коэффициента распластанности 0,3-0,35): у 10 больных – распластанность II степени (коэффициент распластанности в пределах 0,43-0,45); у 35 больных – распластанность III степени (коэффициент распластанности в пределах 0,46-0,48). Угол сустава Шопара (угол α 1) у 10 пациентов с удаленным 2 пальцем стопы был в пределах 100-120°, что указывало на варусное отклонение переднего отдела стопы, а у остальных 35 угол сустава Шопара составлял 182-189° и был открыт во

внутреннюю сторону, что показывало варусное отклонение переднего отдела стопы. Отмечалось также отклонение первого пальца (угол отклонения первого пальца α 2): у 10 пациентов – в диапазоне 35-47°, что соответствует II степени распластанности переднего отдела стопы; у 35 – угол отклонения в диапазоне 50-65°, что характерно для III степени распластанности переднего отдела стопы. Отмечалось снижение подометрического индекса у 15 пациентов в пределах 2σ, что указывало на плоскостопие 2 степени. У 30 больных снижение подометрического индекса было в пределах 3σ – это указывало на плоскостопие 3 степени. Кроме того, отмечалось Hallux valgus – не всегда симметричный и чаще варусное отклонение пятки. Также отмечалась плантарная перегрузка различных отделов стопы, культи стопы в 7-10 раз. Исследование на «ДиаСлед-Скан» показало серьезные деформации стоп и перегрузки различных отделов стоп у пациентов с СДС после органосохраняющих операций. С учетом этого к каждому пациенту применялся индивидуализированный подход, а при необходимости изготавливалась индивидуальная стелька и обувь на каждую стопу. Кроме того, изготавливалось несколько пар обуви: летняя, зимняя, домашняя. Обувь была сезонной, при прогрессировании деформации стопы, выполнялась коррекция обуви через 3-6 месяцев, основанная на степени деформации стоп. Пациенты носили обувь и консультировались у специалиста не реже 1 раза в год (при высоком риске язв – 1 раз в 3-4 месяца). Обувь обязательно использовалась дома. Кроме того, выполнялись регулярные осмотры в кабинете «диабетическая стопа» с подиатрическим уходом за стопой.

Данная группа пациентов наблюдалась нами в сроки до 3 лет. Выявлено, что при регулярном (раз в 3-4 месяца) контроле за стопами пациента, при участии ортопеда-протезиста, хирурга, подиатра рецидивы возникают в следующих случаях: при травматизации во время ухода за стопой – 5 больных, при спонтанных плантарных нагрузках – 8 больных, при нерегулярном ношения ортопедической обуви – 5 больных. Рецидивы язв и гнойно-некротических осложнений возникли в 18 (40%) случаев, а 9 (20%) человек были оперированы. Выполнено 2 ампутации на уровне бедра, в 3 случаях – экзартикуляция пальцев стопы с резекцией плюсневых костей на разных уровнях, в 2 – ампутации на уровне стопы и в 2 – вскрытие флегмоны стопы.

Заключение. После перенесенных органосохраняющих операций на стопе пациенты с СДС имеют деформации стоп и представляют группу риска повторных рецидивов язв и гнойно-некротических осложнений. Профилактика реализации факторов риска позволяет предупредить рецидивы язв и гнойно-некротических осложнений. Эффективным лечебно-профилактическим средством, предупреждающим повторные рецидивы язв и гнойно-некротических, является ортопедическая коррекция оставшейся стопы или культи стопы. Ортопедическая коррекция позволяет сохранить конечность или опорную функции части стопы, социально реабилитировать пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кисляков В.А. Рецидивы гнойно-некротических поражений - новая проблема в лечении синдрома диабетической стопы // Вестник военно-медицинской академии. – 2009. – Т. 25, №. 1,. – С. 534-535.
2. Кисляков В.А. Хирургическое лечение рецидивов гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы: 2-е изд. перераб. и доп. – Астрахань: АГМА, ГП АО ИПК «Волга», 2010. – 135 с.
3. Спивак Б.Г., Гурьева И.В. Клинические проявления патологических изменений стоп у больных диабетом и принципы ортопедического обеспечения // Протезирование и протезостроение – 2000. – Вып. 96. – С. 42-48.
4. Удовиченко О.В., Бреговский Г. Ю., Волкова Г.Ю. [и др.]. Рекомендации по изготовлению ортопедической обуви для пациентов сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2006. – № 3. – С. 42-57.
5. Bus S.A., Ulbrecht J.S., Cavanagh P.R. Pressure relief and load redistribution by custom-made insoles in diabetic patients with neuropathy and foot deformity // Clin. Biomech. – 2004. – Vol. 19(6). – P. 629-638.
6. Busch K, Chantelau E. Effectiveness of a new brand of stock «diabetic» shoes to protect against diabetic foot ulcer relapse. A prospective cohort study // Diabetic Medicine. – 2003. – Vol. 20. – P. 665-669.

Кисляков Валерий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: iggrech@mail.ru

Гендлин Константин Генрихович, ортопед-протезист ФГУП «Астраханское протезно-ортопедическое предприятие «ОРТО» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Николая Островского, 126.

УДК 616.8 – 009.614 – 021.1
© В.М. Сокольский, И.З. Китиашвили, И.М. Смирнягин, 2011

В.М. Сокольский[1], И.З. Китиашвили[2,3], И.М. Смирнягин[2]

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЭТАПОВ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

[1]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань
[2]НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань
[3]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Увеличение анестезиологической активности сопровождается в свою очередь высоким анестезиологическим риском и интраоперационными осложнениями. Выше сказанное способствует созданию универсальной модели интраоперационного мониторинга основных показателей функций организма с обработкой информации в режиме реального времени, с последующей коррекцией параметров. Все это способствует развитию и совершенствованию анестезиологии, снижения анестезиологического риска и увеличения периоперационной безопасности пациента.
Ключевые слова: *общая анестезия, автоматизация, мониторинг, компьютерный анализ.*

V.M. Sokolskyi, I.Z. Kitiashvili, I.M. Smirnyagin

MODERN ASPECTS OF SECURITY OF GENERAL ANAESTHESIA STAGES

The increase of anaesthesiologic activity may be accompanied in its turn by high anaesthetic risk and intraoperational complications. It may lead to creation of universal model of intraoperational monitoring of main functional data of the organism with informational processes in the regime of real time with following parametres correction. It should give the possibility for development and perfection of anaesthesiology, decrease of anaesthetic risk and increase of perioperational patient security.
Key words: *general anaesthesia, automatization, computer analysis.*

Для развития и совершенствования анестезиологии, снижения анестезиологического риска и увеличения периоперационной безопасности пациента, решающее значение приобретает расширение и углубление информационной базы специальности. Актуальность этой проблемы возрастает в связи с необходимостью постоянного повышения квалификации врачей: работа с информационным обеспечением побуждает анестезиологов к анализу получаемой информации, накоплению опыта и его последующему использованию.

Целью работы является периоперационное увеличение безопасности пациентов путем автоматизации анестезиологического процесса в целом.

Материалы и методы исследования. Несмотря на появление новых анестетиков, разработку и внедрение современных методик их дозирования и специальных методов мониторинга глубины общей анестезии, реальной возможности ее индивидуализировать до настоящего времени не было. Анестезиолог не может предсказать чувствительность больного к различным препаратам [3] и характерные для конкретного пациента реакции заторможенной центральной нервной системы в условиях постоянно меняющейся ноцицептивной стимуляции [4].

Нами разработано устройство для повышения безопасности анестезиологического воздействия при хирургических вмешательствах. Устройство автоматизированного контроля и управления физиологическими параметрами пациента во время хирургического вмешательства включает анализ текущей физиологической информации и расчет оптимального воздействия на пациента посредством четырех инфузионных дозаторов.

Исходные данные для моделирования получаем со следующих приборов: прикроватного монитора, монитора измерения слуховых вызывных потенциалов, монитора нервно-мышечной проводимости TOF-Watch SX, используем результаты лабораторных исследований и антропометрические данные пациента.

Результаты и их обсуждение. Современные представления о системной гемодинамике базируются на использовании минутных показателей. Широко распространенное понимание гемодинамического процесса сводится к оценке гемодинамического статуса по состоянию гемодинамических регуляторов: волемии, сократимости миокарда и постнагрузки. Системный гемодинамический статус (СГС) может быть графически представлен одной точкой в двухкоординатной системе «давление кровоток» (рис. 1). Местоположение точки системного гемодинамического статуса (ТСГС) однозначно характеризует состояние гемодинамики пациента. При «идеальном» СГС точка будет иметь координаты: СИ 3,5 л/мин/м^2 и АДср 92 мм рт. ст. («идеальная ТСГС»).

При индексе работы левого желудочка (ИРЛЖ) равным 4,35 кгм/м^2 у пациента наблюдается идеальный суммарный баланс волемии и инотропии. При подстановке этого значения в формулу (1), функция, построенная в указанных координатах, представляет собой кривую, проходящую через точку «идеального» СГС:

$$\text{ИРЛЖ} = 0{,}0144\times(\text{АДср}-\text{ДЗЛА})\times\text{СИ} \quad (\text{кгм/м}^2), \qquad (1)$$

где: ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии, АДср – артериальное давление среднее, СИ сердечный индекс.

Суммарная величина баланса волемии и инотропии в норме (ИРЛЖ 4,35±20% кгм/м^2), определяющая основное состояние центральной гемодинамики, представляет собой коридор, ограниченный на графике двумя кривыми a (+20%) и c (-20%) (рис. 1).

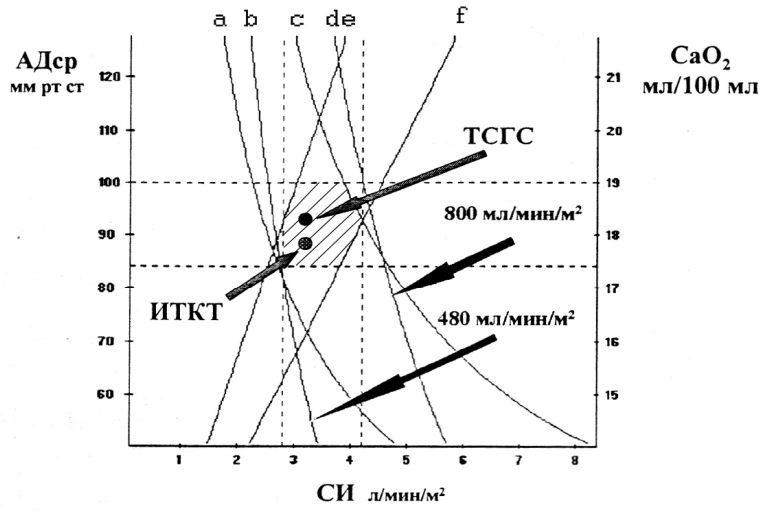


Рис. 1. Мультисистемная интегральная номограмма

В свою очередь, системный сосудистый тонус (ССТ), характеризующий состояние периферического сосудистого русла, определяется значением индекса периферического сосудистого сопротивления (ИПСС) вычисляемого по формуле (2):

$$ИПСС=80\times(АДср-ЦВД) / СИ \quad (дин\times сек\times см^{-5}м^2), \qquad (2)$$

где: ЦВД – центральное венозное давление.

В идеале у взрослого человека ИПСС равен 2030 (дин×сек×см$^{-5}$×м^2). При подстановке этого значения в левую часть формулы (2), функция на графике приобретает вид прямой линии, также проходящей через точку «идеального» СГС. На графике две прямые линии e и f ограничивают зону нормальных значений ИПСС (2030 дин×сек×см$^{-5}$×м^2 ± 20%). Таким образом, зона «идеального» гемодинамического статуса принимает форму многоугольника, ограниченного указанными линиями и линиями границ нормальных значений АДср и СИ (рис. 1). Однако гемодинамика и ее изменения не существуют сами по себе. Они являются отражением потребностей тканей и органов в доставке кислорода, учитывая это С.В. Сокологорский предложил совместить на одном графике параметры гемодинамики и транспорта кислорода [1].

Индекс доставки кислорода определяется формулой (3):

$$DO_2I=СИ\times(1,34\times Hb/10\times SaO_2/100+PaO_2\times 0,0031)\times 10 \ (мл/мин/м^2), \qquad (3)$$

где: 1,34 – индекс Гюфнера – количество мл кислорода, связываемое 1 граммом гемоглобина, Hb – содержание гемоглобина в крови, SaO_2 – сатурация артериальной крови, PaO_2 – парциальное давление кислорода в плазме крови, 0,0031 – коэффициент растворимости кислорода в плазме крови.

Используя уже имеющуюся на диаграмме ось абсцисс, где откладываются показатели СИ, можно добавить с правой стороны диаграммы вторую ось ординат, представив на ней значения CaO_2, как показано на рисунке 1. При этом масштаб и цифровые значения этой шкалы выбраны такими, что линии пределов нормальных значений АДср и CaO_2 на графике совпадают. Нормальные значения этого показателя лежат в пределах 480-800 мл/мин/м^2. Подставляя эти значения в левую часть формулы (3), построим в имеющихся осях координат две кривые b и d, соответствующие заданным значениям функции.

При инфузии препарата нагрузочная доза (Д нагр.) вычисляется по формуле (4), исходя из желаемой концентрации (К цель) препарата в крови и объема первичного распределения (Vc):

$$Д\ нагр.=К\ цель\times Vc. \qquad (4)$$

Поддерживающая инфузионная скорость Vp(t) включает дозу препарата, компенсирующую клиренс его и временные межкампартментные потери управляемые постоянными времени, т.е. коэффициентами $К_{12}$, $К_{21}$, $К_{13}$ и $К_{31}$, и рассчитывается по формуле (5):

$$Vp(t)=К\ цель \times Vc\ (К_{10}+[К_{12}e^{-K21.t}]+[К_{13}e^{-K31.t}]), \quad (5)$$

где Vc объем первичного распределения (центральный компартмент), $К_{10}$ постоянная времени скорости элиминации из центрального компартмента, $К_{12}$, $К_{21}$, $К_{13}$ и $К_{31}$ постоянная время скорости межкампартментного распределения.

Используя результаты измерений гемодинамических параметров, разработанную нами математическую модель процесса анестезии, производим расчет следующих величин: СИ сердечного индекса, УИ ударного индекса, DO_2I индекс доставки кислорода, УО ударного объема, ИРЛЖ индекса работы левого желудочка, МОК минутного объема кровообращения, ИПСС индекса периферического сосудистого сопротивления, находим координаты точки системного гемодинамического статуса (ТСГС) и интегральной точки кислородного транспорта (ИТКТ), скорость и объем вводимых препаратов.

Устройство нами запатентовано [2]. Функциональная схема приведена на рисунке 2. Шприцевой дозатор-1 используется для ввода обезболивающего, например, фентанил, шприцевой дозатор-2 для ввода релаксанта, например, листэнол, шприцевой дозатор-3 для ввода нейролептика, например, дроперидол, шприцевой дозатор-4 для ввода гипнотика, например, дипрован.

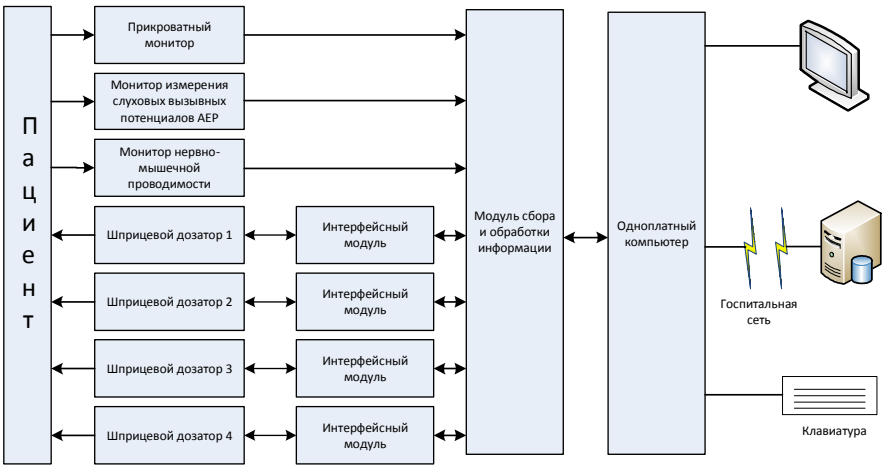


Рис. 2. Функциональная схема устройства

Устройство работает следующим образом: после подачи питания и загрузки программного обеспечения (ПО) устройство входит в режим тестирования. Проверяются подключенные к устройству блоки и их работоспособность, при необходимости происходит их калибровка. Данные с периферийных устройств через модуль сбора и обработки информации поступают в компьютер, где становятся доступными для обработки. Данные проверяются программой и если диапазоны считанной информации соответствуют норме, устройство выходит из режима тестирования, в противном случае запускается режим автоматической калибровки. После калибровки соответствующего блока программа переходит в основной режим, в противном случае выводится сообщение об ошибке и краткая информация о путях решения возникшей проблемы. Врач-анестезиолог, следуя указаниям ПО, загружает данные о пациенте, при необходимости вводит недостающую информацию и выбирает препараты для проведения анестезии. ПО позволяет вводить в базу данных устройства новые препараты. Исходя из выбранных препаратов и текущих показателей гемодинамики, производится расчет интегральной номограммы (рис. 1), и врач видит на дисплее построенную кривую. Устройство, исходя из текущих данных, формирует управляющее воздействие, направленное на поддержание ТСГС и ИТКТ в заштрихованной зоне (рис. 1) Устройство обеспечивает в период проведения анестезии регистрацию и запись всех физиологических параметров пациента, данных о скорости и объеме вводимого препарата. Эти данные могут быть переданы на сервер баз данных и станут доступны врачу на его рабочем месте для изучения и формирования анестезиологической карты.

Разработанное устройство является не только средством автоматизации общей анестезии, но и предоставляет в распоряжение клинициста информацию по прикладной фармакокинетике. Это облегчает оптимальное назначение других анестезиологических препаратов и адьювантных средств, и повышает качество пособия в

целом. Автоматизация процесса общей анестезии снижает профессиональную нагрузку на анестезиолога, сохраняет его психоэмоциональный потенциал для решения сложных клинических задач во время оперативного вмешательства.

Комплексная компьютерная оценка показателей системной гемодинамики, оксигенации, вентиляции легких создают предпосылки к проведению общей анестезии на принципах индивидуального подхода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сокологорский С.В. Способ графического представления интегральных параметров гемодинамики и транспорта кислорода // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 1. – С. 3-12.
2. Сокольский В.М. Устройство для контроля и управления физиологическими параметрами пациента: пат. 88963 Рос. Федерации. № 2009129870/22; заявл. 03.08.2009; опубл. 27.11.2009 – 10 с.
3. Banoub M., Tetziaff J.E., Schubert A. Pharmacologic and phisiologic influences affecting sensory evoked potentials // Anesthesiology. – 2003. – Vol. 99. – P. 716-737.
4. Hadzidiakos D., Nowak A., Laudahn N. [et al.]. Subjective assessment of depth of anaesthesia by experienced and inexperienced anaesthetists // European Journal of Anaesthesiology. – 2006. – Vol. 23. – P. 292-299.

Сокольский Виталий Михайлович, начальник отдела медицинской техники ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. 8-908-613-37-07

Китиашвили Ираклий Зурабович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий службой экстренной медицинской помощи НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом общего ухода за больным ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, Российская федерация, г. Астрахань, ул. Кубанская, 5, литер М, тел. 8-988-590-07-99, e-mail: kitiashvili@mail.ru

Смирнягин Игорь Михайлович, врач анестезиолог-реаниматолог НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 5, литер М, тел. 8-917-195-48-59, e-mail: transformator.05@mail.ru

УДК 616 – 053.31 – 036.
© Н.В. Горелова, Л.А. Огуль, 2011

Н.В. Горелова[1], Л.А. Огуль[1,2]

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ В РОДИЛЬНОМ ДОМЕ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]МУЗ «Клинический родильный дом», г. Астрахань, Россия

В статье изложены результаты проведенного анализа по заболеваемости и ее структуре у новорожденных детей за период 2005-2009 годов по данным МУЗ «Клинический родильный дом» (МУЗ КРД) г. Астрахани.
Ключевые слова: *новорожденный, заболеваемость новорожденных, структура заболеваемости новорожденных, качество медицинской помощи.*

N.V. Gorelova, L.A. Ogul

THE ANALYSIS OF NEW-BORNS MORBIDITY IN THE MATERNITY HOME

The article deals with the results of made analysis according to morbidity and its structure among new-borns during the period from 2005 to 2009 using the data of clinical maternity home in Astrakhan.
Key words: *new-born, new-born morbidity, new-born morbidity structure, medical aid quality.*

Статистические данные состояния здоровья населения Российской Федерации свидетельствуют о росте заболеваемости новорожденных, связанном с различными видами акушерской и соматической патологии матери, социально-биологическими, наследственными и другими факторами. В настоящее время имеет место достаточно высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3, 5, 6].

Цель и задачи исследования: оценить заболеваемость и ее структуру у новорожденных в динамике за период 2005-2009 годов по данным, полученным в Клиническом родильном доме г. Астрахани.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе обсервационного отделения новорожденных Клинического родильного дома г. Астрахани по результатам анализа медицинской документации роддома, данных историй развития новорожденных с использованием расчета интенсивных и экстенсивных показателей заболеваемости и ее структуры среди новорожденных клинического родильного дома [1].

Результаты и их обсуждение. Среди всех родившихся в 2005-2007 годах 73,0% новорожденных имели то или иное заболевание и сопутствующую патологию, которые снизились в 2008 году до 58,9%, 2009 году до 48,0%. Уровень заболеваемости новорожденных в родильном доме несколько увеличился (от 977‰ в 2005 году до 1081‰ в 2006 году) и уменьшился до 720‰ к 2009 году (рис. 1).

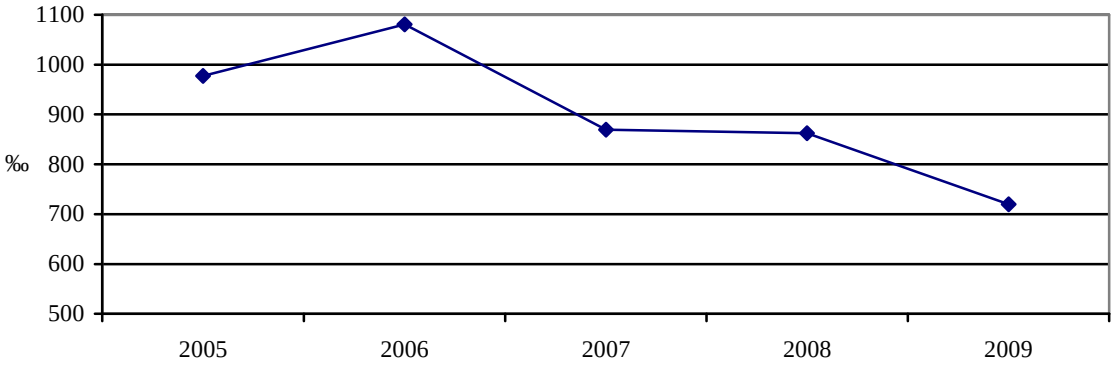


Рис. 1. Динамика заболеваемости новорожденных детей в клиническом родильном доме с 2005 по 2009 гг.

Доля недоношенных детей была стабильной, составив 7,6% в 2006 году, 7,3% в 2007 году, 7,6% в 2008 году, 7,7% в 2009 году.

Ведущее место в структуре заболеваемости новорожденных за период 2005-2009 годов занимали неврологические расстройства. Частота поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных имела неодинаковую динамику в родильном доме: отмечалось ее увеличение от 46,6% в 2005 году до 52,7% к 2006

году, и снижение до 31,8% к 2009 году (p<0,05). Основными клиническими проявлениями были синдромы гипервозбудимости ЦНС и церебральной депрессии (табл. 1).

Таблица 1

Динамика структуры заболеваемости новорожденных в клиническом родильном доме %

Годы / Структура патологии	2005	2006	2007	2008	2009
Нарушения церебрального статуса	46,6	52,7	42,0	36,6	31,8
Неонатальная желтуха	9,8	9,4	18,0	20,6	19,5
Замедленный рост и недостаточность питания плода	11,0	11,4	11,6	11,8	15,2
Гемолитическая болезнь новорожденных	2,6	2,6	5,0	5,2	8,9
Респираторный дистресс-синдром	2,1	2,3	3,4	6,8	5,1
Врожденные аномалии развития	6,6	4,8	4,5	3,3	4,9
Родовые травмы	1,4	1,6	2,0	3,7	4,8
Анемии (и др. гематологические нарушения)	2,3	1,8	4,2	5,9	3,7
Внутриутробная гипоксия (и асфиксия новорожденного)	5,8	6,1	4,5	3,6	3,7
Внутриутробные инфекции (включая врожденные пневмонии)	11,8	7,3	4,8	2,5	2,4
Итого	100	100	100	100	100

В интервале с 2005 по 2006 год зарегистрирована стабильная частота неонатальных желтух (9,8% в 2005 г. и 9,4% в 2006 г.), однако наблюдался значительный рост данной патологии в 2007-2008 годах с 18,0% до 20,6% (p<0,05). За 2009 год в МУЗ КРД отмечалось снижение абсолютного количества гипербилирубинемий до 19,5% (p<0,05), большинство которых носило характер функциональных расстройств, связанных с транзиторным нарушением коньюгации билирубина. Эта патология наиболее часто возникала у доношенных детей с выраженными признаками морфофункциональной незрелости и у недоношенных новорожденных**.** Снижение числа данной патологии, несмотря на рост преждевременных родов, говорит о том, что доношенных детей с проявлениями морфофункциональной незрелости стало меньше. У подавляющего числа детей неонатальная желтуха имела легкое и среднетяжелое течение. В случаях затяжного течения дети переводились на второй этап выхаживания.

Процент новорожденных с замедленным ростом и недостаточностью питания**,** имевшие задержку внутриутробного развития (ЗВУР), составил 11,0% в 2005 году, 11,4% в 2006 году, 11,6% в 2007 году, увеличившись к 2009 году до 15,2% (p<0,05).

В последние годы наблюдался рост частоты встречаемости гемолитической болезни новорожденных (ГБН): с 2,6% в 2005-2006 годах до 5,0% в 2007 году с последующим ее увеличением к 2009 году до 9,0% (p<0,05). Возможно, это было обусловлено ростом рождаемости в последние годы, а также профильным направлением всех рожениц с изоиммунным конфликтом в данный клинический родильный дом.

Частота встречаемости респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных увеличилась с 2,1% в 2005 году до 6,8% в 2008 году (p<0,05). Снижение показателя заболеваемости новорожденных с РДС в 2009 году до 5,1%, несмотря на возросшее число преждевременных родов, произошло за счет снижения количества доношенных детей с морфофункциональной незрелостью. Респираторные расстройства регистрировались:

- у недоношенных детей и были обусловлены ателектазами легких и респираторным дистресс-синдромом;
- у детей с признаками морфофункциональной незрелости (ателектазы легких);
- у новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения (ОКС), у которых РДС развился на фоне задержки фетальной жидкости.

Все дети с дыхательной недостаточностью (ДН) наблюдались и получали соответствующее лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Снижение заболеваемости и смертности от РДС в раннем неонатальном периоде в условиях Клинического родильного дома в 2009 году несомненно было связано с внедрением высокотехнологичных методов выхаживания с использованием современной дыхательной аппаратуры (вентиляции легких методом постоянного положительного давления через носовые канюли – NCPAP, высокочастотной ИВЛ) и искусственного сурфактанта (куросурфа). После стабилизации состояния дети были переведены в детские отделения и на второй этап выхаживания, в зависимости от выраженности и длительности ДН.

За период 2006-2008 годов отмечалось снижение встречаемости врожденных аномалий развития с 4,8% до 3,3% с последующим ростом их количества до 4,9% в 2009 году (p<0,05), связанным с улучшением диагно-

стики врожденных пороков развития в антенатальный период Центром планирования семьи (ЦПС). В имеющиеся показатели входили и случаи врожденных аномалий развития у детей, матери которых категорически отказались прервать беременность, хотя знали об имеющейся у их будущего ребенка врожденной патологии. Большую группу составляли дети, у которых внутриутробная диагностика врожденной патологии не представлялась возможной по техническим причинам («щелевидные» гемодинамически незначимые дефекты межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, дефекты межпредсердной перегородки, небольшие очаговые изменения в ЦНС и др.). Дети с подозрением на генетическую или хромосомную патологию были консультированы генетиком из ЦПС. В условиях Клинического родильного дома ультразвуковая диагностика носила скрининговый характер.

В период с 2005 до 2009 годы отмечался рост количества родовых травм с 1,4% до 4,8% ($p<0,05$), однако в 2009 году 64,7% всех родовых травм не были связаны с внутричерепной родовой травмой, а были представлены в виде кефалогематом. Практически во всех случаях диагноз «кефалогематома» носил сопутствующий характер.

За период с 2006 по 2008 годы отмечалось увеличение частоты встречаемости анемии неуточненной этиологии: с 1,8% в 2006 году до 5,9% в 2008 году ($p<0,05$). Она не была связана с кровотечением или гемолизом, вызванным изоиммунизацией. Как правило, это состояние развивалось на фоне длительных гестозов, анемии у матери во время беременности, фетоплацентарной трансфузии и др.

Выявлена положительная динамика в отношении количества внутриутробной гипоксии и асфиксии. Так, в 2006 году отмечался рост их числа до 6,1%, а с 2007 по 2009 годы количество их уменьшилось с 4,5% до 3,7% ($p<0,05$). С нашей точки зрения, снижение частоты внутриутробной гипоксии и асфиксии связано с повышением качества коррекции этих состояний в антенатальном периоде. Все реанимационные мероприятия проводились с участием врача реаниматолога-анестезиолога согласно действующему приказу МЗ РФ от 28.12.1995 № 372 «О совершенствовании первичной реанимационной помощи новорожденным в родильном доме» [4].

За период с 2006 по 2009 годы отмечалось снижение инфекционной заболеваемости с 11,8% в 2005 году до 7,3% в 2006 году, 4,8% в 2007 году, 2,5% в 2008 году, которая оставалась стабильной в 2009 году, составив 2,4% ($p<0,05$). Такая динамика связана с эффективным профилактическим лечением беременных с внутриутробной инфекцией в течение беременности, внедрением высоких технологий в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных. При проявлении признаков внутриутробной инфекции (ВУИ) (гнойный конъюнктивит, омфалит, фарингит) дети переводились в инфекционное отделение городской детской клинической больницы для новорожденных № 1 в день постановки диагноза (1-3 сутки). Если перевод был невозможен из-за тяжести состояния, то он осуществлялся сразу после стабилизации состояния.

Заключение. Таким образом, на основании проведенного анализа выявлено увеличение частоты встречаемости ГБН, ЗВУР, родовых травм, врожденных аномалий развития и снижение числа нарушений церебрального статуса, внутриутробной гипоксии и асфиксии новорожденных, внутриутробных инфекций. Реализация Национального Проекта «Здоровье» позволила улучшить диагностику за счет приобретения и внедрения современного оборудования, оказывать высококачественную медицинскую помощь, повысить квалификацию персонала, что отразилось на изменении показателей заболеваемости новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков С.Р. Статистика здравоохранения: основные показатели деятельности службы охраны материнства и детства и методика их расчета (Основные показатели деятельности родильного дома) // Главная медицинская сестра. – 2008. – № 8. – С. 25-28.
2. Златовратская Т.В. Резервы снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в родильном отделении многопрофильной больницы: автореф. дис. … д-ра. мед. наук. – М., 2008. – 48 с.
3. Мартынюк Н.Ю. Особенности перинатального периода человека при острой и хронической гипоксии: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2008. – 126 с.
4. О совершенствовании первичной реанимационной помощи новорожденным в родильном доме: приказ МЗ РФ от 28.12.1995 № 372. – URL: http://www.rusmg.ru/php/contents.php?id=6432 (дата обращения 25.08.2011.)
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – СПб.: «Питер», 2000. – 219 с.
6. Савельева Г.М. Акушерство. – М.: Медицина, 2000. – 816 с.

Горелова Наталья Владимировна, ассистент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 89093766171, e-mail: muza2608@mail.ru

Огуль Леонид Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, главный врач МУЗ «Клинический родильный дом», г. Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 33-05-50, e-mail: roddomkrd@yandex.ru

УДК 615.014.41
© О.А. Каштанова, А.Р. Умерова, Р.С. Сафиуллин, Г.И. Хусаинова, Я.В. Грибова, 2011

О.А. Каштанова[1,2], А.Р. Умерова[2,3], Р.С. Сафиуллин[4], Г.И. Хусаинова[4], Я.В. Грибова[4]

РАЗРАБОТКА ЧЕК-ЛИСТА С ИНТЕГРАЛЬНО-БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКОЙ ДЛЯ АУДИТА ОРГАНИЗАЦИИ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

[1]ОГУЗ «Центр качества лекарственных средств», г. Астрахань
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[3]Управление Росздравнадзора по Астраханской области
[4]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

В статье представлены результаты проверок аптечных организаций и медицинских учреждений на предмет хранения лекарственных средств. Для повышения уровня профессиональных знаний медицинского и фармацевтического персонала предложен чек-лист с интегрально-балльной оценкой для аудита организации хранения лекарственных средств и изделий медицинского назначения.
Ключевые слова: *лекарственные средства, хранение лекарственных средств.*

O.A. Kashtanova, A.R. Umerova, R.S. Safiullin, G.I. Husainova, Ya.V. Gribova

THE DEVELOPMENT OF CHEQUE-LIST WITH INTEGRAL-BALL ESTIMATION FOR AUDIT ORGANIZATION IN KEEPING THE MEDICAL MEANS AND PRODUCTS OF THE MEDICAL PRESCRIPTION

The results of the control of chemist's organizations and medical institutions on the subject of keeping the medicinal means are presented in the article. For increasing the level of professional knowledge of medical and pharmaceutical personnel it was offered to use the cheque-list with integral-ball estimation for audit organization in keeping the medicinal means and products of the medical prescription.
Key words: *medicinal means, keeping the medicinal means.*

Большое значение при оказании качественной фармацевтической помощи имеет соблюдение требований надлежащей практики хранения лекарственных средств (ЛС). Международная организация по стандартизации определяет качество как совокупность свойств и характеристик продукции и услуг, удовлетворяющих требованиям потребителей. Качество ЛС можно гарантировать, если на всех этапах жизненного цикла ЛС строго соблюдаются все правила обращения, регистрации, производства, декларирования качества, оптовой и розничной реализации ЛС. На основных этапах обращения ЛС мы сталкиваемся с необходимостью обеспечения соблюдения условий хранения, транспортировки готовых ЛС и изделий медицинского назначения (ИМН) [2].

Хранение товаров − это процесс размещения товаров в складском помещении в целях обеспечения надлежащего качества. Несоблюдение условий хранения ЛС может привести к изменению их химического состава или физических свойств (образованию осадка, изменению окраски или агрегатного состояния и т.д.), а затем к потере фармакологической активности или к образованию примесей, изменяющих направленность фармакологического действия. Необходимый режим хранения достигается соблюдением следующих параметров: температуры, относительной влажности воздуха, воздухообмена, газового состава воздуха и освещенности [1].

К физико-химическим процессам, происходящим при неправильном хранении ЛС, относятся: поглощение и потеря воды; изменение фазового состояния, например, плавление, испарение или сублимация, расслоение, укрупнение частиц дисперсной фазы и др. Так, при хранении легколетучих веществ (раствор аммиака, бромкамфора, йод, йодоформ, эфирные масла) может изменяться содержание действующих веществ в лекарственной форме. Из физических факторов наибольшее влияние на сохранность ЛС оказывают температура, свет и влажность [3, 4].

Особенно велика роль температурного режима при хранении ЛС. Известно, что с повышением температуры резко возрастает скорость химических реакций. Из этого вытекает необходимость установления оптимальных температурных условий для тех или иных ЛС. Снижение температуры оказывает различное воздействие на ЛС. Бактерийные и некоторые другие ЛС разрушаются при температуре ниже 0°С, а растворы некоторых антибиотиков при температуре от 6°С до 20°С теряют свои свойства в течение нескольких дней. Поэтому, с учетом свойств входящих компонентов, нормативными документами предъявляются температурные режимы хранения, которые должны строго соблюдаться в аптечных и лечебных учреждениях, например: при указании на упаковке «хранить при температуре не выше 30ºС» осуществлять процесс хранения в интервале от 2°С до 30ºС, при температуре не выше 25ºС – от 2°С до 25ºС, при температуре не выше 8ºС – от 2°С до 8ºС, при температуре не ниже 8ºС – от 8°С до 25ºС. Только при соблюдении указанных на упаковках ЛС температурных параметров можно гарантировать качество исходных свойств ЛС [3, 4].

Свет оказывает различное влияние на качество ЛС. Квант света способствует ускорению физико-химических процессов в действующих веществах ЛС, что проявляется в виде окислительных реакций. Сухие кристаллические вещества более устойчивы к свету, чем растворы. Гигроскопичные вещества после плавления в кристаллизационной воде повышают светочувствительность. Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активизируют химические процессы. Фотокаталитические процессы происходят в кристаллических веществах только в поверхностном слое. При хранении на свету некоторых ЛС, особенно таких, как фенолы, амины, сульфаниламиды происходит изменение формы кристаллов и окрашивания. Некоторые ЛС лучше сохраняются под действием света, например, такие, как 10% спиртовый раствор йода, ЛС, содержащие соли двухвалентного железа [4].

Влажность воздуха − один из факторов, активно снижающих качество ЛС. Пониженная влажность воздуха обычно сопровождается повышением температуры и уменьшает содержание кристаллизационной воды в лекарственных веществах. Это приводит к повышению концентрации ЛС, а также к изменениям физических свойств (формы кристаллов, растворимости и т.д.). Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных лекарственных веществ, ускоряет такие химические процессы, как гидролиз. В результате могут изменяться следующие параметры: внешний вид, окрашивание, концентрация действующих веществ. Вследствие этих процессов образуются продукты распада и снижается фармакологическая активность ЛС. В помещении, относящемся к категории «сухое помещение», относительная влажность не должна превышать 50%. Помещение с «нормальной влажностью» должно иметь относительную влажность воздуха 50-60%. Помещение для хранения резиновых изделий относится к категории «влажных помещений» и имеет относительную влажность воздуха 60-70% [3, 4].

Обеспечение необходимых условий хранения ЛС должен осуществлять высококвалифицированный персонал, имеющий соответствующую подготовку и выполняющий работу в строгом соответствии с нормативными документами [2].

Важным аспектом обеспечения качества ЛС является соблюдение условий хранения ЛС, так как под действием неблагоприятных внешних факторов они могут прийти в негодность, потерять эффективность и стать небезопасными. В этой связи в современных условиях социально-экономических реформ, формирования рыночных отношений и жесткого государственного регулирования за осуществлением фармацевтической деятельности необходима рационализация системы контроля за субъектами обращения ЛС, в частности, в виде внешнего и внутреннего аудита.

Цель работы. Проанализировать выявляемые в аптечных и медицинских учреждениях нарушения требований нормативных документов, регламентирующих вопросы обеспечения надлежащего хранения ЛС и вынести предложения по улучшению подготовки персонала в аптечных и лечебных учреждениях в области обеспечения сохранности качества ЛС.

Материалы и методы. Анализ результатов проверок, проведенных в аптечных, лечебных учреждениях и иных субъектах обращения ЛС за 2007-2010 гг. при участии специалистов ОГУЗ «Центр качества ЛС». Данные о количестве проверок представлены в таблице.

Таблица

Сведения о количестве проверок, проведенных в аптечных, лечебных учреждениях и иных субъектах обращения лекарственных средств за 2007-2010 гг.

Количество проверок учреждений	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год
ЛПУ	81	88	119	75
Аптечные организации	103	92	164	138
Оптовые предприятия	1	4	8	2
Учреждения социальной защиты населения	11	36	8	17
Склады временного хранения Астраханской таможни	2	8	6	42
Итого	198	228	305	274

В ходе проверок субъектов обращения ЛС Астраханской области были выявлены нарушения действующих нормативных документов, регламентирующих обращение, хранение и реализацию ЛС, вынесены предложения по устранению замечаний.

Общее количество замечаний, вынесенное в ходе проверок в 2007 году – 542, в 2008 году – 604, в 2009 году – 946, в 2010 году – 1012 замечаний. Из них количество замечаний, которые относятся к нарушению правил хранения, составило 314 (2007 год), 448 (2008 год), 626 (2009 год), 625 (2010 год). Таким образом, несоблюдение условий хранения составило 57,9% (2007 год), 74,2% (2008 год), 66,2% (2009 год), 61,8% (2010 год) от всех сделанных замечаний при проверках.

Из общего количества выявленных нарушений условий хранения ЛС можно выделить группы замечаний, относящиеся к следующим «типам»:

1) нарушение температурного режима (размещение ЛС в местах хранения не в соответствии с температурным режимом, указанным на упаковках, несоответствие показателей температуры и влажности в помещениях хранения ЛС вследствие отсутствия гигрометров, кондиционеров или сплит-систем, неправильно установленные гигрометры или гигрометры в нерабочем состоянии, формально ведется учет параметров воздуха (несоответствие реальным показателям на момент проверки), недостаточное количество холодильного оборудования для термолабильных ЛС, отсутствие температурной разметки на полках холодильника и нерегулярное ведение журналов учета температуры в холодильниках и в помещениях хранения ЛС и т.д.) составило в 2007 году – 133 замечания (42,40%), в 2008 году – 107 замечаний (23,90%), в 2009 году – 167 замечаний (26,70%), в 2010 году – 170 замечаний (27,2%);

2) нарушения порядка размещения ЛС в помещениях хранения и в торговом зале (не соблюдается порядок раздельного хранения ЛС по фармакологическим группам, по способу применения, совместное хранение ЛС и БАД, не соблюдение требований по хранению ЛС списков «А» и «Б», хранение ЛС без поддонов и подтоварников, совместное хранение ЛС с другими товарами аптечного ассортимента и проч.) составило в 2007 году – 62 замечания (19,7%) в 2008 году – 82 замечания (18,30%) в 2009 году 208 замечаний (33,20%) в 2010 году – 196 замечаний (31,36%);

3) не соблюдение сроков годности реализуемых ЛС и несвоевременное изъятие из обращения товаров, не подлежащих реализации (в случаях приостановки, отзыва партий ЛС из реализации, несоответствия качества и т.д.), а также вследствие отсутствия данных о сроке годности на этикетках составило в 2007 году 84 замечания (26,70%) в 2008 году 105 замечаний (23,40%) в 2009 году 82 замечания (13,10%) в 2010 году – 74 замечания (11,84%);

4) нарушение требований к помещениям и оборудованию в местах хранения ЛС (недостаточное количество материальных шкафов и холодильного оборудования, материальные шкафы нуждаются в ремонте/замене, отсутствуют свидетельства о поверке гигрометров, просрочены сроки поверки гигрометров, отсутствие сплит-систем или кондиционеров, места хранения ЛС расположены не в соответствии с установленными требованиями (в коридоре, в зоне приемки), не выделена «карантинная зона», нет/недостаточно выделенных помещений для хранения ЛС, отсутствие поддонов, подтоварников и т.д.) составило в 2007 году 35 замечаний (11,10%), в 2008 году 154 замечания (34,40%), в 2009 году 169 замечаний (27,00%), в 2010 году 185 замечаний (29,6%).

Заключение. Таким образом, тенденции последних лет свидетельствуют о недостаточном внимании фармацевтического и медицинского персонала при размещении ЛС в местах хранения, что может быть следствием недостаточного уровня теоретической подготовки практических работников здравоохранения, ответственных за хранение ЛС, или несовершенной материально-технической базой организации. В некоторых случаях нарушения вызваны халатным исполнением своих обязанностей как работниками учреждений здравоохранения, так и их руководителями.

Для оптимизации обеспечения сохранности исходных свойств ЛС и ИМН и в целях повышения уровня профессиональных знаний медицинского и фармацевтического персонала нами был разработан чек-лист с интегрально-балльной оценкой для внутриаптечного аудита организации хранения ЛС. Данный чек-лист позволяет:

- выявить правильность действий работников при организации хранения различных групп ЛС в субъектах обращения ЛС;
- объективно оценивать условия хранения ЛС;
- систематизировать информацию для персонала, ответственного за хранение ЛС в различных субъектах обращения ЛС;
- оценивать теоретическую подготовку работников аптечных и лечебно-профилактических учреждений по вопросам надлежащей практики хранения ЛС и ИМН.

Использование разработанного нами чек-листа с интегрально-балльной оценкой может использоваться как инструмент для внутреннего и внешнего аудита соблюдения условий хранения ЛС и ИМН. Таким образом, предполагается повышать качество оказываемой фармацевтической помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная Фармакопея Российской Федерации. − М.: Изд-во «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». − 2008. − XII, часть 1.− 704 с.
2. Музыкин М.А. Надлежащая практика хранения лекарственных средств как одна из мер обеспечения их качества и безопасности: автореф. дис. … канд. фарм. наук – СПб., 2009. – 27 с.
3. Об утверждении Инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения: приказ МЗ РФ от 13.11.1996 № 377. – URL: http://www.webapteka.ru/phdocs/doc42.html (дата обращения 06.09.2011).
4. Об утверждении правил хранения лекарственных средств: приказ МЗ и СР РФ от 23.08.2010 № 706н. – URL: http://www.pharmvestnik.ru/download/doc/364.html (дата обращения 06.09.2011).

Каштанова Ольга Александровна, директор ОГУЗ «Центр качества лекарственных средств», ассистент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранения ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 414057, г. Астрахань, ул. Рождественского, 1, тел. (8512) 34-92-87, e-mail: omfi@astranet.ru

Умерова Аделя Равильевна, руководитель управления Росздравнадзора по Астраханской области, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии с курсом клинической аллергологии и фитотерапии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Сафиуллин Рустэм Сафиуллович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. (8432) 92-54-37, e-mail: 36-74-92@ mail.ru

Хусаинова Галина Ильдусовна, старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. (8432) 92-54-37, e-mail: 36-74-92@ mail.ru

Грибова Янина Владимировна, доцент кафедры управления и экономики фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. (8432) 92-54-37, e-mail: 36-74-92@ mail.ru

УДК 16-053.31-082:362.11
© Г.Р. Нураденова, Р.И. Нургалиев, А.Г. Сердюков, И.И. Мороз, 2011

Г.Р. Нураденова, Р.И. Нургалиев, А.Г. Сердюков, И.И. Мороз

ГОРОДСКИЕ И СЕЛЬСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ТРЕТЬЕГО ИЛИ БАЗОВОГО УРОВНЯ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Создание инновационных модулей – городских и сельских Учреждений перинатальной помощи III или базового уровня позволит проводить научно-обоснованную организацию антенатальной и перинатальной охраны плода и новорожденного, уменьшить поступление недоношенных детей в Учреждения перинатальной помощи I уровня узкоспециализированной помощи областного перинатального центра ГУЗ «Александро-Мариинской областной клинической больницы», что приведет к снижению и пери- и неонатальной смертности в области и снижению затрат на лечение и выхаживание одного ребенка в областном перинатальном центре ГУЗ «Александро-Мариинской областной клинической больницы». Это позволит значительно увеличить затраты городского и областного здравоохранения на укрепление первичного звена, и в первую очередь, инновационных модулей городских и сельских Учреждений перинатальной помощи III базового уровня.

Ключевые слова: *Учреждение перинатальной помощи, перинатальный центр, перинатальная помощь.*

G.R. Nuradenova, R.I. Nurgaliev, A.G. Serdyukov, I.I. Moroz

URBAN AND RURAL ESTABLISHMENTS OF PERINATAL AID OF THE THIRD OR BASIC LEVEL

The creation of innovative modules of urban and rural establishments of prenatal aid III or basic level will permit to carry out scientific organization of antenatal and perinatal care of fetus and newborn, decrease the entering of premature babies at the narrow-specialized aid in regional perinatal centre of regional clinical hospital named after Alexander Mariinski, that may lead to decrease of peri- and neonatal mortality in the Region and decrease of expenditures for treatment and caring for one baby in the regional perinatal centre of regional clinical hospital named after Alexander Mariinski. It will give the possibility of considerable increase of the expenditures of urban and rural health –service for improvement of primary section, of innovative modules of urban and rural establishments of prenatal aid III or basic level.

Key words: *establishments of prenatal aid, perinatal centre, perinatal aid.*

«... Мы должны повысить доступность и качество медицинской, а также социальной помощи матерям и детям, развить программу «Родового сертификата» и систему восстановительного лечения для детей первых трех лет жизни, новорожденных с низкой массой тела» – из Послания Президента РФ Д. Медведева Федеральному Собранию на 2011 год [4].

В большинстве промышленно развитых стран Концепцию перинатального ухода выстраивают в многоуровневую систему по региональному принципу, что обеспечивает соответствие между уровнем клинического мастерства и условиями, необходимыми для оказания помощи новорожденным [1].

В США впервые Концепция реорганизации перинатальной помощи была сформулирована в 1976 году, выделялись три уровня сложности при оказании помощи матерям и новорожденным и рекомендовалось направлять женщин и новорожденных высокого риска в учреждение того уровня сложности, который располагает адекватными возможностями для оказания им должной помощи [2], что позволило добиться резкого снижения перинатальной смертности.

Для улучшения организации медицинской помощи матерям и детям, снижения рождения недоношенных и маловесных детей (от 500 г) и, как результат, для снижения перинатальной и материнской смертности в городе Астрахани и Астраханской области, кафедра неонатологии с курсом общего ухода за детьми, предлагает организовывать совместно с учреждениями первичной медико-санитарной помощи инновационные городские и сельские Учреждения перинатальной помощи (УПП) III и или базового уровня на базе Акушерско-терапевтическо-педиатрических комплексов (АТПК) во главе с женскими консультациями, функционирующие в составе единой трехуровневой системы перинатальной помощи Астраханской области.

В городе Астрахани предлагается создать 9 инновационных модулей УПП III уровня. В городских АТПК запланировано проведение организационно-методической работы женскими консультациями под руководством консультативно-диагностического блока областного перинатального центра Александро-Мариинской областной клинической больницы (КДБ ОПЦ А-М ОКБ) – УПП I уровня узкоспециализированной помощи.

В сельских районах планируется создать 11 инновационных модулей УПП III уровня, как и в городе, под руководством КДБ ОПЦ А-М ОКБ, которые будут проводить медико-санитарную и организационно-методическую работу в своем районе, в том числе и по анте-, перинатальной и неонатальной охране плода и новорожденного.

Акушер-гинеколог женской консультации совместно с участковым терапевтом будет обследовать всех женщин фертильного возраста, выявлять заболевания, препятствующие нормальному течению беременности, а в случае обнаружения патологии, направлять обследованных женщин в отделения патологии беременности УПП II уровня или уровня оказания специализированной медицинской помощи.

Участковые терапевты, входящие в АТПК, будут следить за соматическими заболеваниями будущих матерей, особенно с эндокринологическими заболеваниями (сахарный диабет, патология щитовидной железы) и при необходимости направлять их в УПП II уровня, где им окажут специализированную помощь.

Педиатрическая служба города и сельских районов, работая в тесном контакте с женскими консультациями, входящими в состав учреждений первичной медико-санитарной помощи, и детским урологом-андрологом, а также детским гинекологом, под руководством детской консультативной поликлиники КДБ ОПЦ А-М ОКБ будет проводить профилактическую работу на участках с детьми в возрасте от 0 до 19 лет, в школах и детских дошкольных учреждениях. При проведении углубленной диспансеризации и выявлении у детей патологии, в том числе и урологической, с помощью вновь создаваемых детских урологических кабинетов будет организовано их лечение и оздоровление в областной детской клинической больнице им. Н.И. Селищевой (ОДКБ), а при выявлении у девушек и юношей, кроме данной патологии, еще и нарушений репродуктивных функций, они будут направляться, в зависимости от патологии и диагноза, на лечение в УПП II уровня специализированной медицинской помощи или в УПП I уровня узкоспециализированной помощи.

Кафедрой неонатологии с курсом общего ухода за детьми ГБОУ ВПО АГМА предлагается и схема взаимной интеграции медицинской науки и практического здравоохранения путем создания Научно-практических Комплексов (НПК) на базе Консультативно-экспертных советов (КЭС) Межрегиональной общественной организации «Врачебная палата ЮФО» с участием врачей УПП всех трех уровней. Такое сращивание медицинской науки и практического здравоохранения позволит значительно снизить и младенческую, и материнскую смертность в целом по Астраханской области, обеспечивая научный подход к повышению качества оказания медицинской помощи в первичном звене здравоохранения, улучшению проведения санитарно-профилактических работ в антенатальном и перинатальном периодах, своевременному выявлению патологий, лечению и оздоровлению, как детей, так женщин и мужчин фертильного возраста.

С целью оптимизации взаимодействия систем здравоохранения и властных структур при Председателе Правительства области, Мэрии, главах сельских районных администраций предлагается создать Координационные Советы, а при заместителе Председателя Правительства по социальным вопросам, заместителе Мэра и заместителях глав администраций сельских районов – Межведомственные Советы.

Внедрение в практику вышеуказанных предложений является одной из мер Концепции перинатальной помощи в рамках трехуровневой системы регионального здравоохранения для выполнения Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 25.08 2008 № 443 о переходе субъектов Российской Федерации на современные технологии выхаживания детей, родившихся в сроки беременности 22 недели и более и/или с низкой и экстремально низкой массой тела [3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Володин Н.Н., Сухих Г.Т. Базовая помощь новорожденному-международный опыт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 203 с.
2. Володин Н.Н., Кулаков В.И., Хальфин Р.А. Руководство по организации и деятельности перинатального центра. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 – 472 с.
3. О плане мероприятий министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2008-2012 годы по переходу субъектов Российской Федерации на современные технологии выхаживания детей, родившихся в сроки беременности 22 недели и более и/или с низкой и экстремально низкой массой тела в соответствии с критериями регистрации рождений,

рекомендованными Всемирной Организацией Здравоохранения: приказ МЗ и СР РФ от 25 августа 2008 г. № 443. // Гарант. Информационно-правовой портал. URL: http://www.garant.ru (дата обращения 01.08.2011).
4. Послание Президента РФ Федеральному Собранию на 2011 год. // TeploEnergoForum.Ru. 2010. URL: http://www.teploenergoforum.ru/index.php (дата обращения 01.08.2011)

Нураденова Гульнара Ризековна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, 119, тел. (8512) 71-28-78, e-mail: neonatologagma@mail.ru.

Нургалиев Ризек Исентемрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неонатологии с курсом общего ухода за детьми ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, 119, тел. (8512) 71-79-59, e-mail: neonatologagma@mail.ru.

Сердюков Анатолий Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-51-46.

Мороз Ирина Ивановна, старший лаборант кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, 119, тел. (8512) 50-26-37, e-mail: neonatologagma@mail.ru.

УДК 618.2/.7:362.156
© Л.А. Огуль, 2011

Л.А. Огуль[1,2]

РОЖДАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ В ПЕРИОД ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]МУЗ «Клинический родильный дом», г. Астрахань, Россия

В условиях экономических преобразований особую актуальность в медико-социальных исследованиях приобретает анализ рождаемости населения. Национальный проект «Здоровье» и программа «Родовой сертификат» обеспечивают количественный и качественный прирост населения. Динамика рождаемости в регионе нуждается в комплексной медико-демографической оценке, что и обусловило актуальность проведения данного исследования.

Ключевые слова: *общий коэффициент рождаемости, специальный коэффициент рождаемости, суммарный коэффициент рождаемости, гипотетический минимум естественной рождаемости.*

L.A. Ogul

THE BIRTH RATE OF POPULATION IN THE ECONOMIC CHANGES PERIOD

In the conditions of economic changes the most actual thing in the medico-social investigations should be given to the analysis of population birth rate. The national project “Health” and the program “Birth certificate” may provide quantitative and qualitative increase of population. The dynamics of birth rate in the region is in need of complex medico-demographic estimation that proves the actuality of this research.

Key words: *general factor of birth rate, special factor of birth rate, summed factor of birth rate, hypotetic minimum of natural birth rate.*

Рождаемость как важнейшая демографическая компонента воспроизводства населения является результатом воздействия социальных, медицинских и экономических факторов, обусловленная социально-экономическими отношениями, потребностями общества в трудовых ресурсах, репродуктивными установками, уровнем здоровья женщин репродуктивного возраста. Изучению рождаемости уделяется большое внимание в связи со стратегическим характером ее влияния на режим воспроизводства населения. По ее значениям можно судить об эффектах государственных мер, направленных на укрепление здоровья нации, увеличении ее численности, индекса здоровья населения.

Согласно концепции демографического перехода к анализу процесса рождаемости требуется динамический подход в интерпретации социальной дифференциации рождаемости. Особый интерес представляет изучение этой ценной составляющей воспроизводства населения в условиях действия Национального Проекта Здоровья, осуществляющего мероприятия, направленные на улучшение качественных и количественных характеристик населения (и особенно детского) страны.

Измерение рождаемости осуществлялось посредством расчетов коэффициентов и общих и специальных таблиц рождаемости.

Цель исследования: проанализировать динамику рождаемости населения в Астраханском регионе на фоне действия программы «Родовой сертификат».

Материалы и методы исследования. Для определения общей тенденции развития показателей был использован метод аналитического выравнивания. Общая тенденция развития рассчитывалась как функция времени [1, 2, 3, 4].

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ интенсивности процесса рождаемости осуществлялся с использованием таблиц рождаемости, поскольку они исключают влияние других компонентов демографических процессов (например, возрастного состава, той или иной группы населения) и позволяют изучать данное явление в чистом виде. Таблицы рождаемости – многомерные демографические таблицы, описывающие переходы женщин моделируемого поколения от состояния к состоянию, каждое из которых соответствует определенному числу детей. Таблицы рождаемости наряду с показателями таблиц смертности и брачности включают в себя показатели, характеризующие режим воспроизводства населения. События, служащие их объектом, – случаи рождений. В исследовании использовались данные Областного Архива ЗАГСа и клинического родильного дома г. Астрахани за 2000 – 2009 гг.

В Астраханской области в изученном периоде сформировалась выраженная тенденция роста рождаемости (R=1,18): общий показатель рождаемости увеличивался от 9,65‰ в 2000 году до 14,2‰ в 2009 году. Минимальный уровень общей рождаемости приходился на 2000 год (9,65‰). Средний уровень рождаемости за 10 лет составлял 12,25‰, среднегодовой темп прироста – 2,02%. Базисные темпы роста рождаемости колебались в интервале от 107,65% до 147,16%. Максимальное увеличение общего коэффициента рождаемости по отношению к 2000 году приходилось на 2007 год – начало ответной реакции населения на государственные меры повышения рождаемости (140,03%). Абсолютное значение 1% прироста составляло 0,1‰. При аналитическом выравнивании выбрано уравнение прямой $Y=a_0+a_1 \times t$. Расчет коэффициентов a_0 и a_1 позволил представить его следующим образом: $Y=10,04+1,18 \times t$.

Динамика общего коэффициента рождаемости была проанализирована также с помощью индексного метода, который позволил выявить роль каждого фактора, обусловившего изменение уровня рождаемости. В целом за 2000-2009 гг. общий коэффициент рождаемости в Астраханской области увеличился на 47,15%. В основном увеличение общей величины коэффициента рождаемости происходило вследствие действительного увеличения рождаемости на 52,74%. На 12,7% он увеличился бы вследствие повышения процентной доли женщин репродуктивного возраста в общей численности населения (если бы действовал только данный структурный фактор) и одновременно увеличился бы на 5,32% за счет изменения только возрастной структуры женщин.

По отношению к общему уровню рождаемости специальный коэффициент рождаемости обладает лучшими качествами, поскольку он не зависит от пола и в меньшей степени, чем общий коэффициент, зависит от возрастной структуры населения. Доля женщин 15-49 лет в общей численности населения колебалась от 26,16% до 27,15%, что примерно в 4 раза повышало степень точности показателя.

Базисный темп роста составлял 103,29-103,77%, средний уровень ряда – 27,32%, абсолютное значение 1% прироста – 0,26‰, уравнение регрессии $Y=13,2+1,5 \times t$.

Специальный коэффициент рождаемости неравномерно увеличивался, составляя в 2000 году 36,1‰ и в 2009 – 52,31‰ . Аналитическое уравнение имело вид: $Y=36,48+4,29 \times t$. Базисные темпы роста показателя находились в интервале 106,5-144,91%, максимальный темп прироста приходился на 2009 год, составляя 144,91%, средний уровень показателя составлял 44,72‰, абсолютная величина 1% прироста составляла 0,36‰.

Стандартизация специального коэффициента рождаемости (плодовитости) позволила исключить влияние изменений возрастной структуры населения на изменение специального коэффициента рождаемости и получить фактические показатели при условной возрастной структуре. Стандартизованный специальный коэффициент рождаемости увеличивался в изученном интервале с 36,1‰ до 52,31‰ и повторял значения расчетного.

Распределение повозрастных коэффициентов рождаемости с учетом очередности рождений демонстрировало долю участия (уровень рождаемости) каждого возраста в процессе рождаемости.

Первое место по показателю повозрастной рождаемости отводилось женщинам в возрасте 20-24 лет. Уровень рождаемости при этом составлял 105,61-114,84‰ в изученном интервале. Увеличение показателя отмечалось в интервале 2000-2003 гг. до 114,84‰, после чего следовало уменьшение до 103‰ в 2009 году. Средний уровень ряда составлял 107,03‰. Уравнение регрессии $Y=58,89+6,9 \times t$ свидетельствовало об устойчивой тенденции роста показателя.

Второе место по уровню повозрастной рождаемости занимали 25-29-летние, показатель которых был равен 73,98‰ в 2000 году, 77,39‰ в 2001 году, 85,08‰ в 2002 году, 89,82‰ в 2003 году, 90,8‰ в 2004 году, 90,92‰ в 2005 году, 91,41‰ в 2006 году, 98,5‰ в 2007 году, 104,97‰ в 2008 году, 103‰ в 2009 году. Средний уровень ряда составлял 90,59‰, абсолютное значение 1% прироста было равно 0,74‰, базисный темп прироста составлял 104,62-141,9‰ в изученном интервале с наивысшим значением в 2008 году, что свидетельствовало об увеличении рождений детей в этом возрасте у женщин после внедрения программы «родовой сертификат». Уравнение регрессии $y=19+2,2t$ свидетельствовало об устойчивости тенденции.

Третье место в повозрастной рождаемости отводилось 30-34-летним, уровень рождаемости у которых составлял 39,75‰ в 2000 году, 41,25‰ в 2001 году, 45,32‰ в 2002 году, 50,99‰ в 2003 году, 52,31‰ в 2004 году, 53,86‰ в 2005 году, 54,65‰ в 2006 году, 57,98‰ в 2007 году, 65,78‰ в 2008 году, 69,92‰ в 2009 году.

При этом базисный темп роста был равен 103,78-175,88%, средний абсолютный прирост составлял 3,35‰, средний уровень ряда – 53,18‰. Уравнение регрессии свидетельствовало об устойчивой тенденции роста данного показателя.

Четвертое место занимали 15-19-летние, уровень рождаемости среди которых составлял 32,63‰ в 2000 году, 32,99‰ в 2001 году, 31,84‰ в 2002 году, 32,89‰ в 2003 году, 34,93‰ в 2004 году, 34,17‰ в 2005 году, 34,38‰ в 2006 году, 34,88‰ в 2007 году, 35,19‰ в 2008 году, 36,55‰ в 2009 году, увеличиваясь реально с 2007 года на фоне программы «родовой сертификат». Базисные темпы роста 101,1-112% отражали увеличение показателя, средний уровень ряда составлял 34,04‰, средний абсолютный прирост – 0,43‰, абсолютное значение 1% прироста было равно 0,33‰. Уравнение регрессии свидетельствовало об устойчивой тенденции роста показателя: $Y=13,6+1,6 \times t$.

Матери в возрасте 35-39 лет, занимавшие пятое место в структуре повозрастной рождаемости, троекратно увеличивали свое участие в воспроизводстве населения, о чем свидетельствовал показатель рождаемости, составлявший 11,35‰ в 2000 году, 12,69‰ в 2001 году, 15,83‰ в 2002 году, 17,75‰ в 2003 году, 19,38‰ в 2004 году, 20,05‰ в 2005 году, 21,36‰ в 2006 году, 23,86‰ в 2007 году, 28,27‰ в 2008 году, 30,25‰ в 2009 году. Базисный темп роста составлял 111,8-266,49%, средний уровень ряда – 20,08‰, абсолютное значение 1% прироста – 0,11‰. Уравнение регрессии отражало устойчивую тенденцию роста показателя: $Y=6,5+0,8 \times t$.

Матери 40-44-х лет, находившиеся на шестом месте в ряду показателей повозрастной рождаемости, также принимали участие в воспроизводстве населения. Показатель рождаемости при этом составлял 2,02-5,13‰ в изученном интервале, базисный темп прироста был равен 109,9-253,9%, характеризуя увеличение уровня рождаемости в этом возрастном интервале, однако угловой коэффициент (R=0,1) отражал невыраженную тенденцию.

Показатель рождаемости среди 45-49-летних составлял 0,2% среди всех рождений женщин фертильного возраста.

Данное распределение повозрастных уровней рождаемости характеризует биологически определенную вероятность воспроизводить потомство в возрасте 20-24 года и пропорциональное снижение этой вероятности к концам периода: до 50% у 15-19-летних и 35-39-летних, со снижением ее до 0% к концу репродуктивного периода (45-49 годам).

Еще более информативным, не зависящим от возрастной структуры населения и женского репродуктивного контингента и позволяющим оценить обеспечение воспроизводства населения был суммарный коэффициент рождаемости (СКР), рассчитанный по общим кратким таблицам рождаемости.

СКР показывал, сколько детей рожала жительница Астраханской области за всю жизнь с 15 до 49 лет при условии, что на всем протяжении репродуктивного периода жизни поколения возрастные коэффициенты рождаемости в каждой возрастной группе оставались неизменными на уровне расчетного периода.

Динамика СКР соответствовала прямолинейной регрессии: $Y=0,4+0,1 \times t$, что говорило об увеличении СКР. Базисные темпы роста суммарного коэффициента рождаемости составляли 102,9% в 2001 году, 109,34% в 2002 году, 116,42% в 2003 году, 117,49% в 2004 году, 116,32% в 2005 году, 116,13% в 2006 году, 121,75% в 2007 году, 129,02% в 2008 году, 131,08% в 2009 году. Средний уровень ряда был равен 1,54, абсолютное значение 1% прироста составляло 0,01.

С учетом известного значения СКР при простом воспроизводстве населения (СКР=2,08 ребенка) в условиях низкой смертности и данных СКР за 2000-2009 гг. выявлено, что воспроизводство населения Астраханской области имело суженный характер. Простое воспроизводство населения Астраханской области обеспечивалось в 2000 году на 66,5%, 2001 г. на 68,5%, 2002 г. на 72,5%, 2003 г. на 77,0%, 2004 г. на 78,0%, 2005 г. на 77,0%, 2006 г. на 77,0%, 2007 г. на 81,0%, 2008 г. на 85,5%, 2009 г. на 87,0%.

Обеспеченность воспроизводства населения Астраханской области относительно СКР=2,6 (среднее по России с учетом безбрачия, бесплодия, распадения браков и овдовения) была еще ниже: 2000 г. – 51,1%, 2001 г. – 52,7%, 2002 г. – 55,8%, 2003 г. – 59,2%, 2004 г. – 60,0%, 2005 г. – 59,2%, 2006 г. – 59,2%, 2007 г. – 62,3%, 2008 г. – 65,8%, 2009 г. – 66,9%.

Увеличение СКР в интервале за 2000-2009 гг. обусловлено государственными мерами стимуляции рождаемости, особенно внедрением программы «родовой сертификат». Так рост суммарного коэффициента рождаемости происходил от 1,33 до 1,74 в изученном интервале. Из таблицы видно, что СКР с 2000 по 2009 гг. увеличился на 0,41 ребенка (30,8%). Число выживающих детей увеличивалось на 31,8%. Величина СКР оценивалась с учетом уровня смертности. СКР с учетом вероятности дожить также увеличивался от 1,32 до 1,74. Потери рождаемости из-за смертности по СКР составляли 0,37% в 2000 году, 0,38% в 2001 году, 0,41% в 2002 году, 0,4% в 2003 году, 0,39% в 2004 году, 0,36% в 2005 году, 0,29% в 2006 году, 0,32% в 2007 году, 0,36% в 2008 году и 0,38% в 2009 году и увеличивались в динамике на 2,7%.

Демографические показатели как главные критерии здоровья населения позволяют учитывать влияние социально-экономической нагрузки на население и демографической структуры на формирование потенциала трудоспособности и спрос на медицинские услуги. Наиболее значимым на наш взгляд из числа этих критериев является показатель рождаемости.

В силу критических значений этого показателя сегодня актуальным является вопрос о состоянии естественной рождаемости, уровень которой обусловлен лишь состоянием плодовитости и структуры населения по

полу, возрасту и брачному состоянию при полном отсутствии намеренного ограничения рождаемости. Естественная рождаемость существует в реальном населении в виде социально-биологического потенциала и реализуется лишь частично, в зависимости от социально-экономических, культурных, психологических факторов, обеспечивающих формирование потребности людей в детях.

Представляет интерес распространенность методов намеренного внутрисемейного ограничения плодовитости в структуре населения Астраханской области в переписной период времени, совпавший с периодом оживления в экономике. Именно поэтому имеет практическое значение измерение гипотетического уровня естественной рождаемости и соотношение фактического уровня рождаемости с его социально-биологическим потенциалом.

В настоящем исследовании был рассчитан гипотетический минимум естественной рождаемости (ГМЕР) в соответствии с минимальными коэффициентами брачной естественной рождаемости, принятыми в модели ГМЕР за стандарт (по Борисову В.А.). Эти коэффициенты очерчивали границу, ниже которой уровень брачной рождаемости может опуститься под влиянием: недоучета числа родившихся, высокой доли бесплодных браков, высокой доли раздельно живущих супругов, намеренного ограничения рождаемости в браке.

Индексы общей рождаемости, брачной структуры измеряли реальную рождаемость в ее соотношении со стандартом естественной рождаемости. Эти индексы по своей природе являются примером косвенной стандартизации показателей рождаемости. Они выражают тот уровень рождаемости (ее общего коэффициента), который бы наблюдался в реальном населении, если бы повозрастные ее показатели были такими, как в стандарте естественной рождаемости.

Индекс общей рождаемости (I_f) равен отношению наблюдаемого числа рождений к ожидаемому при условии, что реальное население имеет те же повозрастные показатели, что и стандарт естественной рождаемости.

Индекс общей рождаемости составлял 0,193, что характеризовалось как низкий показатель (близкий к нулю).

Индекс брачной рождаемости I_g равен отношению наблюдаемого числа рождений в браке к ожидаемому при условии, что реальное население имеет те же повозрастные показатели брачной рождаемости, что и стандарт естественной рождаемости.

В нашем случае индекс брачной рождаемости был очень низок, составляя 0,202.

Индекс брачной структуры (I_m) равен отношению ожидаемого числа брачных рождений к ожидаемому числу всех рождений.

Еще индекс брачной структуры можно рассматривать как средневзвешенную долю женщин репродуктивного возраста, состоящих в браке. Весами этого индекса являются повозрастные коэффициенты стандарта естественной рождаемости.

Индекс брачной структуры составлял 0,643 и свидетельствовал о том, что более половины всех рожденных детей были от родителей, находящихся в браке.

Коэффициенты гипотетического минимума естественной рождаемости были рассчитаны русским демографом В.А. Борисовым и приняты за стандарт естественной рождаемости на основе математической модели репродуктивного процесса.

Используя стандарт естественной рождаемости для каждой возрастной группы женщин, начиная с возраста 20-24 года, численность женщин в пятилетних возрастных интервалах, долю женщин, состоящих в браке в тех же интервалах возраста и поправочный коэффициент 1,06, мы получили значение гипотетического минимума естественной рождаемости, равное 38,5 (в РФ – 45,5). Низкое значение коэффициента ГМЕР свидетельствовало об ухудшении брачно-возрастной структуры населения [5, 6].

Отношение фактического общего коэффициента рождаемости к коэффициенту ГМЕР того же населения оказалось равным 30%, характеризуя степень реализации минимума естественной рождаемости.

Величины, полученные в настоящем исследовании, построены на основе исходных данных последней переписи населения Астраханской области. За другие периоды времени исходные данные, необходимые для построения вышеуказанных индексов в динамике, не могли быть получены в силу их отсутствия.

Таким образом, в условиях фактической возрастной и брачной структуры населения Астраханской области в 2002 году степень реализации минимума естественной рождаемости составляла 30% от биологически возможного уровня. Низкий уровень эффективности социально-биологического потенциала рождаемости и большие масштабы распространенности среди населения намеренного ограничения рождаемости отражали последствия переходного периода экономики и показывали резервы стимулирования рождаемости.

Выводы. Результаты проведенного исследования демонстрировали рост рождаемости на фоне действия программы «родовой сертификат», о чем свидетельствовали общие коэффициенты рождаемости, фертильности, суммарные коэффициенты рождаемости. Необходимость дальнейших мер государственной поддержки родовспоможения подчеркивал биологический минимум естественной рождаемости, значение которого было низким.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ и оценка деятельности учреждений здравоохранения, их подразделений и служб. – М.: ГРАНТ, 2002. – 504 с.
2. Бокс Дж, Денкинс Г. Анализ временных рядов. Прогноз и управление. – М.: Мир. - 1974. - Вып. 1. - 288 с.
3. Бокс Дж, Денкинс Г. Анализ временных рядов. Прогноз и управление. - М.: Мир, 1974, вып. 2. – 197 с.
4. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения / под ред. Чл. корр. РАМН проф. В.З. Кучеренко. – Москва, 2004. – 192 с.
5. Борисов В.А., Синельников А.Б. Брачность и рождаемость в России: демографический анализ. – М.: НИИ семьи, 1995. – 116 с.
6. Шаповалова М.А. Медико-демографические и экономические аспекты воспроизводства населения. – Астрахань. – 2003. – 107 с.

Огуль Леонид Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, главный врач МУЗ «Клинический родильный дом», г.Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 33-05-50, e-mail: roddomkrd@yandex.ru

УДК 616-053.9:614.1:612.6

© Е.В. Туровская, 2011

Е.В. Туровская

КОМПЛЕКСНАЯ САМООЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЛИЦАМИ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В статье приведен анализ комплексной самооценки лицами пенсионного возраста состояния здоровья различных органов и систем. Многие пенсионеры достигли преклонного возраста, патологические процессы у них протекают на фоне морфофункциональных изменений органов и систем, развившихся в процессе старения и усугубленных болезнями, стрессами, ранениями, полученными во время войны, военных действий, при ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы и т.д. Эта группа населения в связи с возрастом и накопленной хронической заболеваемостью является самой уязвимой, требующей больших медицинских и социальных затрат от здравоохранения. Оказание лечебно-профилактической помощи этой категории граждан имеет выраженные клинические и организационные особенности.

***Ключевые слова**: пенсионный возраст, состояние здоровья, самооценка здоровья, хроническая заболеваемость.*

E.V. Turovskaya

COMPLEX SELF-ESTIMATION OF THE HEALTH CONDITION BY PERSONS OF THE PENSION AGE

The analysis of complex self-estimation of the condition of the health of various organs and systems by persons of the pension age was carried out. Many pensioners are people of declining years, pathological processes take place as the result of morphofunctional changes of organs and the systems development in the course of ageing and aggravated with illnesses. This group of population because of age and many chronic diseases is the most vulnerable and demand special medical and social expenses from the public health services. Rendering the prophylactic medical help to this category of citizens has the expressed clinical and organizational features.

***Key words:** pension age, health condition, self-estimation, chronic diseases.*

В Российской Федерации пенсионный возраст населения – право выхода на пенсию по возрасту – у мужчин по достижении ими 60 лет при стаже работы не менее 25 лет, у женщин по достижении 55 лет при стаже работы не менее 20 лет. Как установлено, выход на пенсию не дает каких-либо патологических эффектов отставки, если на этот момент человек обладает достаточно хорошим здоровьем и уверенностью в будущей материальной обеспеченности [4]. Старение и старость сами по себе не являются патологией, болезнью, однако при этом происходят сложные изменения в строении и функции всех систем организма. Старости человек не может избежать, поэтому масштабнее становится задача поддержания качества жизни лиц пенсионного возраста, раннего выявления заболеваний и предотвращения их инвалидизации [5].

Многие пенсионеры достигли преклонного возраста, патологические процессы у них протекают на фоне морфофункциональных изменений органов и систем, развившихся в процессе старения и усугубленных болезнями, стрессами, ранениями, полученными во время войны, военных действий, при ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы и т.д. В связи с этим оказание лечебно-профилактической помощи этой категории граждан имеет выраженные клинические и организационные особенности [1, 2, 3, 6].

Целью настоящего исследования явился анализ самооценки пациентами пенсионного возраста, поступившими на стационарное лечение, состояния здоровья своих органов и систем, потребности в лечении и изучение структуры их госпитализированной заболеваемости по Международной статистической классификации болезней (МКБ-10) в период с 2008 по 2010 гг.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач с помощью специально разработанной комплексной медико-социальной программы была проведена самооценка состояния своего здоровья респондентами пенсионного возраста, поступившими на обследование и лечение в лечебные учреждения г. Астрахани, и изучена структура их заболеваемости по МКБ-10.

В работе использовался метод анкетирования и интервьюирования пациентов, выкопировка данных из медицинской документации. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Среди 538 респондентов, поступивших на лечение, 65,6% составили мужчины (353) и 34,4% – женщины (185). Основная часть пациентов приходилась на лиц в возрасте 80 лет и старше. Мужчины старше 80 лет составили 65,5% (231), женщины – 61,8% (114). Среди проходивших лечение мужчин участники Великой Отечественной войны (ВОВ) составили 84,3 % (298 человек), труженики тыла – 11,6% (41 человек), ветераны труда – 4,1% (14 человек). Среди женщин участницы ВОВ – 55,3% (102 человек), 34,6% (64 человек) труженицы тыла, 10,1% (19 человек) ветераны труда.

Среди мужчин 6,1% (21) имели инвалидность первой группы, 84,3% (298) – второй группы и 3,2% (11) – третьей группы, 6,4 % (23) инвалидности не имели. Среди женщин инвалидность первой группы имели 5,4% (10), второй группы – 69,5% (128), 5,3% (10) имели инвалидность третьей группы, 19,8% (37) инвалидности не имели.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ самооценки лицами пенсионного возраста состояния своих органов и систем показал, что выше всего респонденты оценивают состояние своей психики и кожных покровов: 90,1% (318) мужчин и 92,1% (170) женщин считают, что со стороны психики у них нет каких-либо отклонений; 89,3% (315) мужчин и 92,3% (171) женщин не отмечают у себя признаков заболеваний кожных покровов. Самую низкую оценку респонденты дали состоянию своей сердечно-сосудистой системы: только 2,3% (8) мужчин и 1,9% (4) женщин отметили, что у них нет признаков сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как 69,9% (247) мужчин и 60,3% (112) женщин полагают, что у них есть эти заболевания, требующие стационарного, а 9,7% (34) мужчин и 11,8% (22) женщин – амбулаторного лечения.

На наличие заболеваний органа зрения указали 92,5% (326) мужчин и 93,1% (172) женщин, нервной системы – 92,7% (327) мужчин и 93,2% (172) женщин, опорно-двигательного аппарата – 84,7% (299) мужчин и 86,9% (161) женщин, мочеполовой системы – 70,2 % (250) мужчин и 75,3% (139) женщин, органов пищеварения – 66,3% (234) мужчин и 68,9% (127) женщин, ЛОР-органов – 57,9% (204) мужчин и 52,7% (98) женщин, органов дыхания – 50,3% (178) мужчин и 51,9% (96) женщин.

Как позволила установить самооценка потребности в лечении мужчин пенсионного возраста 71,2% (251 человек), нуждаются в лечении в связи с заболеваниями нервной системы (65,4% (231 человек) в стационарном и 5,8% (20 человек) в амбулаторном), 79,6% (281 человек) – в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (69,9% (247 человек) в стационарном и 9,7% (34 человек) в амбулаторном), 39,6% (140 человек) – в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (27,3% (96 человек) в стационарном и 12,3% (44 человек) в амбулаторном), 21,4% (76 человек) – в связи с заболеваниями органов пищеварения (9,6% (34 человек) в стационарном и 11,8% (42 человек) в амбулаторном), 11,7% (41 человек) – в связи с заболеваниями органов дыхания (9,6% (34 человек) в стационарном и 2,1% (7 человек) в амбулаторном), 16,3% (58 человек) – в связи с заболеваниями мочеполовой системы (4,2% (15 человек) в стационарном и 12,1% (43 человек) в амбулаторном), 21,2% (75 человек) – в связи с заболеваниями органов зрения (6,1% (22 человек) в стационарном и 15,1% (53 человек) в амбулаторном), 7,8% (28 человек) – в связи с заболеваниями ЛОР-органов (3,4% (12 человек) в стационарном и 4,4% (16 человек) в амбулаторном лечении).

Самооценка потребности в лечении женщин пенсионного возраста позволила установить, что 77,6% (144 человек) считают, что нуждаются в лечении в связи с заболеваниями нервной системы (71,3% (132 человек) в стационарном и 6,3% (12 человек) в амбулаторном), 72,1% (133 человек) – в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (60,3% (111 человек) в стационарном и 11,8% (22 человек) в амбулаторном), 40,1% (74 человек) – в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (28,2% (52 человек) в стационарном и 11,9% (22 человек) в амбулаторном), 25,0% (46 человек) – в связи с заболеваниями органов пищеварения (12,4% (23 человек) в стационарном и 12,6% (23 человек) в амбулаторном), 21,4% (40 человек) – в связи с заболеваниями органов дыхания (14,6% (27 человек) в стационарном и 6,8% (13 человек) в амбулаторном), 18,8% (35 человек) – в связи с заболеваниями мочеполовой системы (5,9% (11 человек) в стационарном и 12,9% (24 человек) в ам-

булаторном), 18,2% (34 человек) – в связи с заболеваниями органов зрения (4,9% (9 человек) в стационарном и 13,3% (25 человек) в амбулаторном), 11,9% (22 человек) – в связи с заболеваниями ЛОР-органов (6,8% (13 человек) в стационарном и 5,1% (9 человек) в амбулаторном лечении).

Свое здоровье в целом лица пенсионного возраста оценивают весьма низко. Никто из респондентов, участвовавших в анкетировании, не оценил его как хорошее, а тем более очень хорошее, и лишь 8,3% мужчин (29) и 7,9% (15) женщин оценили его как удовлетворительное, в то время как 72,4% (256) мужчин и 71,7% (132) женщин оценили свое здоровье как плохое или скорее плохое. Почти каждый пятый (19,3% (68) мужчин и 20,4% (38) женщин) затруднились дать оценку своему здоровью. Вполне естественно, что при такой низкой самооценке здоровья у всех респондентов есть беспокойство о его состоянии, которое проявляется в той или иной степени. Состояние здоровья вызывает беспокойство постоянно у 39,3% (139) респондентов мужчин и 41,1% (76) женщин, часто – у 49,1% (173) мужчин и 52,2% (97) женщин и только у 11,6% (41) мужчин и 6,7% (12) женщин это беспокойство возникает иногда.

В структуре госпитализированной заболеваемости по МКБ–10, основным классом заболеваний, по поводу которого проходили лечение пациенты пенсионного возраста, является IX класс – болезни системы кровообращения, на долю которых приходилось в среднем 84,3% (298) всех случаев госпитализации мужчин и 74,6% (138) всех случаев госпитализации женщин.

Среди болезней системы кровообращения преобладают ишемическая болезнь сердца (у 60,1% (179) мужчин и 57,7% (80) женщин), цереброваскулярные болезни и их последствия (у 25,8% (77) мужчин и 23,1% (32) женщин), а также различные формы гипертонической болезни и симптоматической гипертонии (у 14,1% (42) мужчин и 19,2% (26) женщин), с вероятностью статистического прогноза 95% и выше (t=2,3).

Второе место в структуре госпитализированной заболеваемости принадлежит болезням органов дыхания – X класс, однако доля этой патологии значительно ниже (9,6% (34) у мужчин и 12,2% (23) у женщин), с вероятностью статистического прогноза 98% и выше (доверительный коэффициент t=2,5).

На третьем месте в структуре госпитализированной заболеваемости находятся болезни костно-мышечной системы (2,7% (9) у мужчин и 5,7% (11) у женщин, на четвертом – болезни органов пищеварения (1,8% (6) у мужчин и 3,4% (6) у женщин, с вероятностью статистического прогноза 95% и выше (t=2,2). Болезни мочеполовой системы у женщин составили 1,6% (3). Доля остальных классов заболеваний в структуре госпитализированной заболеваемости не превышала как у мужчин, так и у женщин 1%.

Заключение. Анализ полученных данных показал, что современный пациент пенсионного возраста представляет собой уникальный клинико-психологический феномен с точки зрения наличия и сочетания разнообразной по характеру и течению патологии, протекающей на фоне инволюционных функциональных и морфологических изменений различных органов и систем.

В структуре госпитализированной заболеваемости основным классом заболеваний, по поводу которого проходили лечение пациенты пенсионного возраста, являются болезни системы кровообращения, среди которых преобладали ишемическая болезнь, цереброваскулярные болезни и их последствия, различные формы гипертонической болезни и симптоматической гипертонии.

С учетом проблем старения населения увеличивается потребность пациентов данной возрастной категории, как в специализированной, так и медико-социальной помощи.

Все масштабнее становится задача поддержания их качества жизни, более раннего выявления заболеваний с целью предотвращения их инвалидизации.

Деятельность врача с данной категорией больных носит ярко выраженный гериатрический характер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурчинский С.Г., Дупленко Ю.К. Анализ современного состояния и перспектив развития геронтологических исследований (по результатам международной экспертизы). Проблемы старения и долголетия. Сборник трудов. – М., 1994. – С. 275-283.
2. Валеева Р.М., Лещинский Л.А. Особенности клиники, диагностики и терапии инфаркта миокарда у лиц старшей возрастной группы // Клин. геронтология. – 2001. – № 5-6. – С. 53-56.
3. Виноградова Р.Н., Логунова А.М., Лугинина О.В. Социальные аспекты геронтопсихологической службы // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – № 2. – С. 83-85
4. Воробьев П.А. Изгои эры пенсионеров. // Медицинский вестник. – 2006. – № 13. – С. 19
5. Ворошилова И.И., Пархоменко Р.С., Ефанов В.Н. Ожидаемая продолжительность жизни, смертность и инвалидность в оценке качества жизни пожилых людей // Клиническая геронтология. – 2009. – № 12. – С. 9-12.
6. Куюков И.Т. Результаты оценки качества организации стационарной помощи ветеранам ВОВ // Вестник Военно-медицинской академии. – 2009. – № 19. – С. 181-182.

Туровская Евгения Витальевна**,** ассистент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 615.83-03:616.831.41-06:616.432.-015.46
© И.Н. Андреева, О.В. Точилина, И.В. Акишина, 2011

И.Н. Андреева, О.В. Точилина, И.В. Акишина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Проведено обследование и комплексное лечение 144 пациентов с гипоталамическим синдромом пубертатного периода. Исследование показало, что включение транскраниальной электростимуляции, электрического поля ультравысокой частоты, визуальной цветотерапии, иглорефлексотерапии усиливает положительное влияние комплексной терапии на состояние иммунитета больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода.
Ключевые слова: *гипоталамический синдром пубертатного периода, физиотерапия, иммунитет.*

I.N. Andreeva, O.V. Tochilina, I.V. Akishina

EFFICIENCY OF USAGE OF PHYSICAL FACTORS FOR CORRECTION OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH HYPOTHALAMIC PUBERTAL SYNDROME

Investigation and combined treatment of 144 patients with hypothalamic pubertal syndrome was carried out. Research showed that usage of transcranial electrostimulation, electric field of ultrahigh frequency, visual colour therapy, acupuncture strengthen positive effect of combined treatment on immunological condition of patients with hypothalamic pubertal syndrome.
Key words: *hypothalamic pubertal syndrome, physiotherapy, immunity.*

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого лежат нарушения функции центральной нервной и эндокринной систем в период полового созревания. На данный момент накоплено значительное количество научных наблюдений, доказывающих тесную связь нейроэндокринной системы и иммунитета [4, 13, 15]. Наряду с вегетативными, психоэмоциональными и обменными расстройствами у пациентов с ГСПП нередко имеются нарушения иммунного статуса, которые проявляются частыми респираторными заболеваниями, наличием очагов хронической инфекции, отягощенным аллергологическим анамнезом [8, 14]. Известно, что многие физические факторы при локализации их воздействия на органы, контролирующие иммунный ответ, способны восстанавливать иммунный статус [1, 6, 7, 9]. К таким факторам относятся транскраниальная электростимуляция (ТЭС) [2, 11], визуальная цветотерапия (ВИЦ) [5], электрическое поле ультравысокой частоты (ЭП УВЧ) по трансцеребральной методике [12], иглорефлексотерапия (ИРТ) [6], лазеротерапия [10], общая магнитотерапия [3]и др.

Целью нашей работы явилось изучение особенностей влияния комплексной терапии, включающей физиотерапевтические методы на различные звенья иммунитета больных ГСПП.

Материалы и методы. Нами обследовано 144 больных с ГСПП. Возраст подростков колебался от 10 до 18 лет, составив в среднем 14,86±0,14 лет. Больные были разделены на 5 групп. 1-я группа (31 человек) получала базисную терапию, состоящую из диеты, медикаментозной терапии, включавшей пирацетам, витамины группы В, Е, диуретики (при повышении внутричерепного давления), гипотензивные средства (при стойкой гипертензии), и массажа, без воздействия каким-либо физическим фактором. Она являлась группой сравнения.

2-я группа (22 человека) получала базисную терапию и процедуры ЭП УВЧ, с расположением конденсаторных пластин № 2 (8 см) битемпорально с зазором 3 см, в атермической и олиготермической дозировке (20-40 Вт), продолжительность воздействия – 5-10 минут, курс состоял из 7-10 процедур, проводимых ежедневно.

3-я группа (28 человек) получала базисную терапию и процедуры визуальной цветотерапии. Процедуры длительностью 5-8 минут проводились ежедневно с помощью аппарата «АСИР», 10 процедур на курс. Перед каждой процедурой проводился индивидуальный подбор цвета, яркости, длительности импульса и режима воздействия. При выборе цвета наиболее часто пациенты с ГСПП отдавали предпочтение холодным цветам.

4-я группа (31 человек) получала базисную терапию и процедуры ИРТ. Воздействие проводилось на аурикулярные и корпоральные точки, регулирующие обмен веществ, активность желудка, чувство голода, деятельность гипофиза, вегетативной нервной системы. Основная методика воздействия – тормозная. Всего на курс пациенты получили 7-10 процедур, проводимых ежедневно.

5-я группа (32 человека) получала базисную терапию и процедуры транскраниальной электростимуляции. Воздействие осуществлялось монополярным током с прямоугольной формой импульса частотой 77 Гц от

аппарата «Трансаир-02» при лобно-сосцевидном расположении электродов. Курс лечения состоял из 10 процедур, проводимых ежедневно, продолжительностью 15-20 минут. Все процедуры проводились в утренние часы.

При оценке показателей иммунитета в качестве нормативных значений были использованы данные иммунологической лаборатории Астраханского областного центра по профилактике и борьбе с синдромом приобретенного иммунодефицита: процент фагоцитоза – 30,0-65,0%; фагоцитарное число – 4,0-10,0; количество активных фагоцитов (КАФ) – 2,5-2,9×10^9/л; иммуноглобулин G (IgG) – 9,00-13,00 г/л; иммуноглобулин A (IgA) – 0,85-2,11 г/л; иммуноглобулин M (IgM) – 0,62-1,02 г/л; относительное число Т-лимфоцитов – 54,2-65,8%; абсолютное число Т-лимфоцитов – 1,2-1,8 тыс./$мм^3$; относительное число В-лимфоцитов – 10,00-14,00%; абсолютное число В-лимфоцитов – 0,2-0,4 тыс./$мм^3$. Обработку полученных данных проводили методами математической статистики. Достоверность результатов определяли с помощью парного критерия Стьюдента и непараметрического метода В.Ю. Урбаха по критическому значению числа реже встречающихся знаков.

Результаты и обсуждение. В обследованной группе больных ГСПП основными клиническими проявлениями заболевания являлись: розовые стрии на коже у 115 (79,86%) и белые стрии у 29 (20,14%), ожирение у 124 (86,11%), артериальная гипертензия у 92 (63,89%), головные боли у 137 (95,14%), головокружение у 68 (47,22%), дистальный гипергидроз у 108 (75,00%), раздражительность у 84 (58,33%) и повышенная утомляемость у 86 (59,72%). В наблюдаемой группе пациентов отмечены состояния и заболевания, связанные с нарушением иммунитета: неблагоприятный аллергический фон у 59 (40,97%), очаги хронической инфекции у 79 (54,86%). Частота острых респираторных заболеваний варьировала от 1 до 12 раз в год, в среднем 2,64±0,15 раза.

Проведенные нами исследования выявили у пациентов обследуемых групп изменения большинства показателей иммунограммы. Более чем у половины больных имелись разнонаправленные отклонения от нормы показателей Т-клеточного звена иммунитета. Так, у 40 (27,78%) обследованных отмечено снижение абсолютного (до 0,85±0,04 тыс./$мм^3$) и у 42 (29,17) – относительного (до 46,70±0,80%) уровня Т-лимфоцитов, у 44 (30,56%) наоборот – повышение абсолютного (2,25±0,10 тыс./$мм^3$) и у 34 (23,61)% – относительного (70,65±0,65%). Содержание В-лимфоцитов у большинства пациентов с ГСПП было повышенным: в 77 случаях (53,47%) – абсолютное (0,70±0,03 тыс./$мм^3$) и в 114 случаях (79,72%) – относительное (22,32±0,51%). Дисбаланс продукции иммуноглобулинов проявлялся преимущественно снижением содержания IgM у 46 (31,94%) и IgA у 40 (27,78%). Повышение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови встречалось несколько реже: IgG – у 39 (27,08%), IgA – у 28 (19,44%), IgM – у 19 (13,20%) больных. При изучении показателей фагоцитоза было выявлено снижение КАФ у 112 (77,77%) обследованных. Процент фагоцитоза в 87 (60,42%) случаях был в пределах нормы, в 42 (29,16%) – превышал возрастные нормы. Фагоцитарное число у 113 (78,48%) пациентов соответствовало нормативным значениям, у 17 (11,80%) отмечалось пониженное и у 14 (9,72%) – повышенное среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно.

Во всех группах после проведенного комплексного лечения наряду с улучшением самочувствия, уменьшением клинических проявлений заболевания наблюдались положительные сдвиги в иммунном статусе, имеющие некоторые отличия. Так, достоверное снижение повышенных значений абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов наблюдалось среди пациентов, получавших процедуры ТЭС – с 0,77±0,07 тыс./$мм^3$ до 0,46±0,04 тыс./$мм^3$ ($p<0,05$) и с 23,41±1,17 тыс./$мм^3$ до 19,87±1,05 тыс./$мм^3$ ($p<0,05$), соответственно. В группе ИРТ снижались только абсолютные показатели – с 0,79±0,08 тыс./$мм^3$ до 0,54±0,08 тыс./$мм^3$ ($p<0,05$). Под воздействием ЭП УВЧ, ВИЦ и ИРТ наблюдалось увеличение содержания В-лимфоцитов у пациентов с исходно нормальными показателями (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей клеточного звена иммунитета пациентов с ГСПП под влиянием физических факторов в составе комплексного лечения

Показатель	Исходный уровень	Базисная терапия	n	Базисная терапия +УВЧ	n	Базисная терапия +ВИЦ	n	Базисная терапия +ИРТ	n	Базисная терапия +ТЭС	n
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Относительное число Т-лимфоцитов %	Нормальный	56,64±0,79	14	60,00±2,21	6	59,62±0,92	13	60,19±1,01	16	59,38±0,84	21
		58,43±2,36		56,00±4,20		62,15±1,94		58,94±3,51		60,24±2,61	
	Сниженный	45,56±1,77	9	45,29±2,16	7	46,11±2,04	9	49,22±1,32	9	47,17±1,58	6
		60,11±3,36*		69,14±3,15***		61,56±3,75**		63,89±2,09***		60,17±3,26*	
	Повышенный	69,50±1,24	8	71,33±1,25	9	72,00±1,86	6	72,00±1,77	6	68,00±0,63	5
		56,75±3,48*		63,00±5,85		60,50±4,01*		58,33±5,44		63,00±3,41	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Абсолютное число Т-лимфоцитов тыс./мм^3	Нормальный	1,25±0,07	12	1,45±0,06	9	1,46±0,08	10	1,35±0,08	11	1,35±0,08	16
		1,47±0,15		1,45±0,14		1,57±0,22		1,77±0,28		1,49±0,13	
	Сниженный	0,71±0,08	9	0,96±0,08	8	0,90±0,08	8	0,82±0,08	9	0,86±0,08	8
		1,55±0,28*		1,92±0,23**		1,05±0,17		1,74±0,24**		1,63±0,24*	
	Повышенный	2,05±0,13	10	2,32±0,16	5	2,42±0,31	10	2,13±0,13	11	2,39±0,26	8
		1,34±0,23*		1,72±0,43		2,06±0,25		1,59±0,17*		1,62±0,11*	
Относительное число В-лимфоцитов %	Нормальный	13,25±0,63	4	12,8±0,37	5	12,00±0,89	5	11,71±0,47	7	-	0
		13,50±2,36		21±2,37*		21,2±2,76*		20,14±2,89*		-	
	Сниженный	-	0	-	0	-	0	9	1	12,57±0,78	7
		-		-		-		13		16,00±2,52	
	Повышенный	21,89±0,95	27	21,12±1,17	17	21,43±0,98	23	23,48±1,35	23	23,42±1,17	24
		22,89±1,78		20,47±1,69		22,48±1,59		20,00±1,40		19,88±1,06*	
Абсолютное число В-лимфоцитов тыс./мм^3	Нормальный	0,35±0,02	15	0,27±0,02	8	0,33±0,02	10	0,32±0,02	16	0,28±0,03	12
		0,40±0,04		0,46±0,04**		0,51±0,08**		0,64±0,10**		0,37±0,05	
	Сниженный	0,13±0,03	2	-	0	-	0	0,19±0,01	2	0,19±0,002	2
		1,48±0,13*		-		-		0,35±0,04*		0,94±0,25	
	Повышенный	0,72±0,05	14	0,59±0,04	14	0,66±0,06	18	0,79±0,08	13	0,77±0,07	18
		0,54±0,09		0,64±0,13		0,63±0,08		0,54±0,08*		0,46±0,04*	

Примечание: В числителе – значения показателя до лечения, в знаменателе – после лечения. Достоверность различия показателей до и после лечения обозначена: * - p<0,05, ** - p<0,01, * - p<0,001.**

При оценке динамики исходно сниженного абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов во всех группах отмечалось достоверное его повышение, за исключением абсолютного в группе ВИЦ. Повышенное относительное число Т-лимфоцитов снижалось в группе ВИЦ и в группе сравнения, абсолютное – в группах ТЭС, ИРТ, группе сравнения (табл. 1). В группе сравнения изменения касались преимущественно Т-лимфоцитов. Дополнительное воздействие физическими факторами усилило реакцию со стороны В-клеточного звена иммунитета.

В результате исследования было выявлено однонаправленное действие комплексного лечения на уровень сывороточных иммуноглобулинов. Во всех группах в отношении иммуноглобулинов наблюдалось нормализующее действие как на сниженные, так и на повышенные показатели (табл. 2). Более выраженный эффект был достигнут при включении в комплекс ТЭС, ВИЦ и ЭП УВЧ.

Таблица 2

Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов с ГСПП под влиянием физических факторов в составе комплексного лечения

Пока-затель	Исходный уровень	Базисная терапия	n	Базисная терапия +УВЧ	n	Базисная терапия +ВИЦ	n	Базисная терапия +ИРТ	n	Базисная терапия +ТЭС	n
Jg G, г/л	Нормальный	11,39±0,27	23	11,26±0,27	10	12,04±0,23	17	10,90±0,24	19	11,62±0,21	25
		11,34±0,35		11,18±0,91		12,41±0,48		10,11±0,47		11,19±0,26	
	Сниженный	7,65	1	8,99	1	7,42	1	7,13±0,31	6	7,75±0,84	2
		10,77		11,87		14,85		11,11±0,66**		9,83±0,78	
	Повышен-ный	14,14±0,22	7	15,52±0,62	11	14,74±0,28	10	15,07±0,41	6	14,46±0,52	5
		11,92±0,61*		11,97±0,78**		12,43±0,65**		13,06±1,33		10,96±0,59**	
Jg A, г/л	Нормальный	1,24±0,07	13	1,28±0,08	9	1,31±0,07	16	1,31±0,07	22	1,30±0,05	16
		1,30±0,13		1,21±0,09		1,36±0,12		1,36±0,12		1,47±0,14	
	Сниженный	0,72±0,06	11	0,70	1	0,75±0,05	5	0,68±0,07	9	0,70±0,05	14
		1,24±0,12*		0,53		1,63±0,21*		1,00±0,14		1,25±0,07***	
	Повышен-ный	2,32±0,16	7	2,20±0,10	12	2,18±0,15	7	-	0	2,29±0,04	2
		1,75±0,30		1,30±0,12***		1,33±0,18*				2,11±0,00*	
JgM, г/л	Нормальный	0,73±0,03	15	0,86±0,04	12	0,75±0,05	18	0,78±0,04	18	0,79±0,02	16
		0,80±0,08		0,82±0,04		0,80±0,05		0,85±0,06		0,70±0,04	
	Сниженный	0,56±0,02	16	0,57±0,02	4	0,59±0,05	3	0,54±0,03	10	0,51±0,03	13
		0,70±0,04**		1,03±0,16*		0,80±0,09		0,82±0,90*		0,64±0,06*	
	Повышен-ный	-	0	1,34±0,08	6	1,32±0,05	7	1,09±0,05	3	1,28±0,17	3
				0,87±0,09**		0,76±0,05***		0,86±0,20		0,61±0,10*	

Примечание: В числителе – значения показателя до лечения, в знаменателе – после лечения. Достоверность различия показателей до и после лечения обозначена: * - p < 0,05, ** - p < 0,01, * - p < 0,001.**

При изучении динамики показателей фагоцитоза было установлено, что предложенные методы лечения улучшают процесс фагоцитоза, однако у пациентов в группах, получавших ВИЦ, ИРТ и только базисную терапию отмечается преимущественно снижение его активности, а в группе, получавших ТЭС, и, особенно, у пациентов, получавших процедуры ЭП УВЧ битемпорально, – повышение. В среднем по группе процент фагоцитоза достоверно нормализовался только в группе с включением ЭП УВЧ (p<0,05) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей фагоцитоза у пациентов с ГСПП под влиянием физических факторов в составе комплексного лечения

Показатель	Исходный уровень	Базисная терапия	n	Базисная терапия +УВЧ	n	Базисная терапия +ВИЦ	n	Базисная терапия +ИРТ	n	Базисная терапия +ТЭС	n
Фагоцитарное число	Нормальный	7,01±0,41	23	6,5±0,30	15	7,05±0,32	26	7,28±0,33	24	6,83±0,37	25
		6,26±0,63		8,09±0,81		5,93±0,42*		7,00±0,43		6,35±0,33	
	Сниженный	3,43±0,17	4	3,28±0,23	4	3,40	1	3,67±0,13	3	3,34±0,15	5
		6,98±0,96*		9,95±2,00*		7,00		5,53±0,96		6,74±0,89**	
	Повышенный	10,75±0,42	4	12,53±0,88	3	11,40	1	11,35±0,38	4	11,60±0,40	2
		4,75±1,60*		10,73±0,71		7,80		7,55±1,05*		7,20±3,20	
КАФ, 10^9/л	Нормальный	2,63±0,05	6	2,71±0,13	2	2,71±0,04	2	-	0	-	0
		1,53±0,44*		1,38±0,37		1,63±1,00		-		-	
	Сниженный	1,50±0,15	20	1,27±0,13	17	1,57±0,12	22	1,36±0,11	26	1,34±0,10	27
		1,25±0,17		2,15±0,20**		1,67±0,15		1,64±0,22		1,79±0,11**	
	Повышенный	3,51±0,22	5	4,37±0,85	3	3,29±0,30	4	3,57±0,23	5	3,38±0,34	5
		2,10±0,32*		2,62±0,46		1,16±0,35**		1,44±0,41**		1,90±0,30**	
Процент фагоцитоза	В среднем по группе	61,03±3,55	31	59,64±3,72	22	62,57±2,43	28	61,06±2,62	31	60,00±3,42	32
		53,23±3,39		72,00±3,65*		58,07±2,82		58,61±2,87		53,10±2,99	

Примечание: В числителе – значения показателя до лечения, в знаменателе – после лечения. Достоверность различия показателей до и после лечения обозначена: * - p < 0,05, ** - p < 0,01, * - p < 0,001.**

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии проведенного комплексного лечения на состояние иммунитета больных с ГСПП. Сравнительный анализ действия применямых методов на иммунный статус показал, что только комплексы с включением ТЭС и ИРТ приводят к снижению исходно повышенного содержания В-лимфоцитов. Во всех группах нормализуется содержание сниженных Т-лимфоцитов. Повышенные показатели абсолютных Т-лимфоцитов нормализуются под воздействием процедур ИРТ, ТЭС и базисной терапии. Наиболее благоприятное влияние на клеточное звено иммунитета оказало лечение с применением ИРТ. Коррекция уровня иммуноглобулинов в большей степени отмечена под влиянием ВИЦ, ЭП УВЧ и ТЭС. Фагоцитарная активность улучшается во всех группах, но более значимые результаты получены у пациентов, получавших ЭП УВЧ битемпорально, ТЭС и базисную терапию. Максимальное повышение активности фагоцитарного звена наблюдалось под влиянием ЭП УВЧ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабов К.Д., Павлова Е.С., Горчакова Г.А. // Вопр. курортологии. – 1983. – № 6. – С. 41-44.
2. Богданова Ю.А., Каде А.Х., Ханферян Р.А. [и др.]. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. Том 2. (второе издание). – СПб., 2003. – 528 с.
3. Болотова Н.В., Гринкевич А.В., Грищенко Т.И. [и др.]. Адаптогенные возможности динамической магнитотерапии в профилактике ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. / Транскраниальная магнитотерапия. Под ред. Г.Н. Пономаренко, Н.В. Болотовой, Ю.М. Райгородского – Саратов: Изд. Сар. Мед. Ун-та, 2008. – 288 с.
4. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. – СПб., 2004. – 159 с.
5. Готовский Ю.В., Вышеславцев А.П., Косарева Л.Б. [и др.]. Цветовая светотерапия. – М.: ИМЕДИС, 2001. – 432 с.
6. Земсков, А.М., Земсков, В.М., Сергеев, Ю.В. [и др.]. Немедикаментозная иммунокоррекция – М.: Национальная академия микологии, 2002. – 264 с.

7. Зубкова С.М., Боголюбов В.М. Физиологические основы трансцеребральной электротерапии // Физиотер., бальнеол. и реабил. – 2007. – № 3. – С. 3-13.
8. Коколина, В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 287 с.
9. Корнюхина Е.Ю., Черникова Л.А. Физиотерапия при заболеваниях вегетативной нервной системы // Физиотер., бальнеол. и реабил. – 2007. – № 2. – С. 46-51.
10. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я. [и др.]. Лазерная терапия в педиатрии. – М. – Тверь: Триада, 2009. – 480 с.
11. Рубцовенко А.В. Иммунотропные эффекты транскраниальной электростимуляции: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Краснодар, 1996. – 22 с.
12. Сидоров В.Д. Иммуномодулирующее действие электромагнитных полей сверх- и ультравысоких частот у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой: автореф. дис. … д-ра. мед. наук. – Москва, 1994.-43 с.
13. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. – К.: Заповіт, 2003. – 300 с.
14. Терещенко, И.В., Кривощекова О.Ю. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом // Пробл. эндокринол. – 2000. – Т. 46, № 5. – С. 18.
15. Blalock J.E. Molecular mechanisms of bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. // Int. J. Neuroosci. – 1990, Apr., Vol. 51 (3-4). – P. 363-364.

Андреева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры восстановительной медицины и лечебной физкультуры ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: inandreeva2010@mail.ru

Точилина Ольга Владимировна, ассистент кафедры восстановительной медицины и лечебной физкультуры ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Акишина Ирина Владимировна, ординатор кафедры восстановительной медицины и лечебной физкультуры ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.12-008.46-036.12-08
© Е.А. Ахмадова, С.О. Османова, С.Э. Нагиева, Н.И. Алкацева,
С.А. Дадашева, Ф.Э. Исмаилова, Ш.Ш. Раджабова, 2011

Е.А. Ахмадова[1], С.О. Османова[2], С.Э. Нагиева[2], Н.И. Алкацева[2], С.А. Дадашева[2], Ф.Э. Исмаилова[2], Ш.Ш. Раджабова[2]

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОКСЕНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

[1]ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», медицинский факультет, г. Грозный
[2]ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Махачкала

Показано, что включение гипоксена в состав комплексной терапии больных с ХСН I–II ФК способствует нормализации клинического состояния и уменьшению выраженности оксидативного стресса.

Ключевые слова: *гипоксен, хроническая сердечная недостаточность, толерантность к физической нагрузке, антиоксидантная система.*

E.A. Ahmadova, S.O. Osmanova, S.E. Nagieva, N.I. Alkatseva, S.A. Dadasheva, F.E. Ismailova, Sh.Sh. Radjabova

THE INVESTIGATION OF USING HYPOXEN IN THE STRUCTURE OF COMPLEX THERAPY AT PATIENTS WITH THE CHRONIC CARDIOVASCULAR COLLAPSE

It was shown that inclusion of hypoxen to the structure of complex therapy at patients with I-II functional classes of the chronic cardiovascular collapse promoted normalizing of the clinical state and decreased the oxidative stress.

Key words: *hypoxen, chronic cardiovascular failure, physical activity tolerance, antioxidant system.*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смерти в развитых странах мира. По оценке European Task Force в странах с высокими показателями заболеваемости ИБС распространенность стенокардии составляет приблизительно 30000–40000 на миллион населения. Несмотря на очевидные успехи современной медицины в лечении ИБС и стенокардии, достигнутые в последние десятилетия, ощущается неудовлетворенность возможностями лечебного воздействия на заболевание [2, 4]. В связи с этим, поиски новых путей лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы остаются актуальной проблемой клинической кардиологии и фармакологии.

Одним из наиболее частых видов поражения миокарда является его ишемия, которая развивается в результате возникновения несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Ишемия активирует процессы свободнорадикального окисления (СРО) [2, 4].

Активные формы кислорода (АФК) играют важную роль во многих жизненных процессах в организме. Они участвуют в биоэнергетических процессах, поддержании гомеостаза, окислении и детоксикации экзо- и эндогенных соединений, обладают микробоцидными свойствами, влияют на иммунитет. Защиту от повреждающего действия АФК обеспечивает антиоксидантная система – супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза (ГПО). В норме в системе оксиданты–антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию так называемого оксидативного стресса. Он выражается в избыточной продукции АФК и недостаточности антиоксидантной системы. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию патологических состояний [1, 2].

В основе антигипоксической эффективности гипоксена лежит его способность увеличивать эффективность использования кислорода за счет сопрягающего эффекта, обусловленного специфическим взаимодействием гипоксена с первым комплексом дыхательной цепи митохондрий, в результате чего уменьшается степень повреждения этого наиболее уязвимого участка аккумуляции энергии в клетке активными формами кислорода. Полигидрофениленовая структура основного ядра гипоксена объясняет и его антиоксидантные свойства. Известно, что гидроксильные группы гидрохинона легко отдают свой атом водорода, который может взаимодействовать с активным радикалом с образованием пероксидов, причем в молекуле гипоксена одновременно может существовать до 12 гидроксильных групп, способных одномоментно или последовательно связать большое количество свободных радикалов [1, 3].

Цель исследования. Изучение влияния гипоксена в составе комплексной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II функционального класса (ФК) на толерантность к физической нагрузке и состояние антиоксидантной системы.

Задачи исследования.

7. Изучение толерантности к физической нагрузке при включении гипоксена в состав комплексной терапии пациентов с ХСН I–II ФК.
8. Оценка общего количества антиоксидантов, а также активности СОД и ГПО при включении гипоксена в состав комплексной терапии пациентов с ХСН I–II ФК.

Материалы и методы. Было проведено открытое проспективное клиническое исследование эффективности применения гипоксена (ЗАО «Корпорация Олифен», капсулы по 250 мг) у пациентов с ХСН I и II функцинального класса.

В исследование были включены 28 пациентов с ХСН I–II ФК (17 мужчин и 11 женщин, средний возраст 53,4±10,3 лет). Все пациенты перенесли инфаркт миокарда. Исходно у 12 пациентов был диагностирован I ФК ХСН, у 16 – II ФК.

Диагноз ХСН ставили после проведения полного физикального обследования, ФК ХСН определяли по классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

В исследование не включались пациенты:

• с нестабильной стенокардией;

• с инфарктом миокарда и нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев;

• с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ФК III–IV по NYHA);

• с AV-блокадой II–III степени, синдромом слабости синусового узла;

• с выраженной почечной и (или) печеночной недостаточностью;

• с другими заболеваниями или состояниями, которые могли повлиять на объективность результатов исследования.

Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, которая включала нитраты (изосорбида динитрат), β-адреноблокаторы (атенолол), дезагреганты (аспирин), ингибиторы АПФ (эналаприл), антагонисты кальция (нифедипин); по показаниям больные получали диуретики. К базисной терапии добавляли гипоксен в дозе 1000 мг в сутки (по 500 мг 2 раза в сутки).

Все пациенты проходили клинико-лабораторно-инструментальное исследование, которые проводили до и через 1 месяц после включения гипоксена в состав комплексной терапии. Дизайн исследования включал полный физикальный осмотр, определение толерантности к физической нагрузке, определение активности СОД и ГПО, определение общего антиоксидантного статуса.

Толерантность к физической нагрузке у больных контролировали по протоколу непрерывно возрастающей физической нагрузки на тредмиле «Schiller AT-104».

Лабораторное исследование, включающее определение активности супероксиддисмутазы, проводилось набором реактивов «Ransod» компании Randox (Англия); определение активности глутатионпероксидазы проводилось набором реактивов «Ransel» компании Randox (Англия); определение общего антиоксидантного статуса проводилось набором реактивов «Total Antioxidant Status» компании Randox (Англия) на автоматическом многоканальном анализаторе «Sapphir 400» компании Tokyo Boeki Medical Systems (Япония).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ статистической обработки данных «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение. Через 1 месяц после включения гипоксена в состав комплексной терапии толерантность к физическим нагрузкам у пациентов увеличилась на 11,2% (с 4,64±0,26 mets до 5,16±3,12 mets, P=0,047). При этом, было отмечено увеличение общего количества антиоксидантов на 90,5%, (P=0,003) и снижение активности СОД на 25,2%, (P=0,01) а также отмечалась тенденция к увеличению активности ГПО на 32,9%, статистически не достоверная (P=0,09) (табл.).

Таблица

Результаты исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Показатель	**Исходно (M±m)**	**1 месяц (M±m)**
Толерантность к физической нагрузке (mets)	4,64±0,26	5,16±3,12 P=0,047
Общий антиоксидантный статус, ммоль/л	0,84±0,43	1,60±0,99 P=0,003
СОД, ЕдСОД/г гемоглобина	2020±690	1510±530 P=0,01
ГПО, Т/г гемоглобина	32,5±18,9	43,2±21,5 P=0,09

Заключение. Таким образом, включение гипоксена в состав комплексной терапии больных с ХСН I–II ФК увеличивает толерантность к физической нагрузке, способствует нормализации клинического состояния и уменьшению выраженности оксидативного стресса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнов В.С., Кузьмич М.К. Гипоксен. – СПб–М.: ФАРМиндекс, 2001. – 104 с.
2. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов – М. : Мед. лит., 2002. – 464 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. 1998. – № 7. – С. 43–51.
4. Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности – М.: Медиа Медика, 2000. – 266 с.

Ахмадова Етима Абуязидовна, ассистент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», 364037, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Шерипова, 32, тел.: 89032437044, e-mail: jnus@mail.ru

Османова Сувар Омаровна, ассистент кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 367012, г. Махачкала, ул. Ленина, 1, тел. (8722) 68-12-80, e-mail: dma@list.ru

Нагиева Саида Эйзудиновна, кандидат медицинских наук, ассистент ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 367012, г. Махачкала, ул. Ленина, 1, тел. (8722) 68-12-80, e-mail: dma@list.ru

Алкацева Надежда Ильинична, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ООО НПК «Иглессия», г. Москва.

Дадашева Севиндж Алиевна, соискатель кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 367012, г. Махачкала, ул. Ленина, 1, тел. (8722) 68-12-80, e-mail: dma@list.ru

Исмаилова Фариза Эдуардовна, аспирант ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 367012, г. Махачкала, ул. Ленина, 1, тел. (8722) 68-12-80, e-mail: dma@list.ru

Раджабова Шарипат Шамильевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 367012, г. Махачкала, ул. Ленина, 1, тел. (8722) 68-12-80, 89032437044, e-mail: dma@list.ru

УДК 616.314.18-002.4-08:616.248
© А.З. Исамулаева, Е.А. Олейник, О.А. Башкина, Д.Ф. Сергиенко, 2011

А.З. Исамулаева[1,2], Е.А. Олейник[3], О.А. Башкина[1], Д.Ф. Сергиенко[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ЛИЗОБАКТ» В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]МУЗ «Стоматологическая поликлиника № 2», г. Астрахань
[3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

В ходе исследования доказано, что у детей с бронхиальной астмой проведение иммунореабилитационных программ с включением препарата лизобакт позволяет улучшить состояние органов полости рта, снизить частоту обострений заболеваний пародонта, что благоприятно сказывается на общем состоянии здоровья больных.
***Ключевые слова**: заболевания пародонта, дети, бронхиальная астма, лизобакт.*

A.Z. Isamulaeva, E.A. Oleynik, O.A. Bashkina, D.F. Sergienko

THE EFFECTIVENESS OF «LIZOBACT» PREPARATION IN TREATMENT OF PARODONTITIS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

The investigation proved that in children with bronchial asthma the usage of immunoreabilitative programs with inclusion of lizobact preparation may improve the condition of oral cavity organs, decrease the frequency of acute condition in parodontitis, it influenced on the general health condition of the patients.
***Key words:** parodontitis, children, bronchial asthma, «Lizobact».*

Проблемы этиологии, патогенеза и лечения заболеваний пародонта до настоящего времени привлекают внимание многих исследователей в виду высокой распространенности данной патологии и недостаточной эффективности предлагаемых в настоящее время средств лечения. Среди многих факторов, обусловливающих возможности возникновения и определяющих течение хронических заболеваний полости рта, важнейшими являются резидентная транзиторная микрофлора и ответная реакция организма на ее действие [1, 3, 4, 5].

В исследованиях последних лет выявлена взаимосвязь между общесоматическими заболеваниями и состоянием полости рта, которая осуществляется посредством различных видов гомеостаза, в первую очередь иммунологического [1, 7, 8, 9].

Освещение механизмов развития поражений органов полости рта при бронхиальной астме у детей и единого комплексного обследования пациентов, включающее в себя оценку состояния факторов иммунитета, позволило сделать выбор средств фармакотерапии патогенетически обоснованными [4, 6, 7]. Учитывая выявленное снижение эндогенного саливарного лизоцима у детей с бронхиальной астмой, назначение лизоцимсодержащего препарата лизобакт могло бы способствовать улучшению состояния органов полости рта и благоприятно сказаться на общем состоянии здоровья у данной категории больных.

Цель: изучить эффективность включения в комплекс лечения заболеваний пародонта препарата лизобакт у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Основу исследования составили 34 пациента с атопической бронхиальной астмой среднетяжелой и тяжелой формой в возрасте от 9 до 12 лет, находящиеся на лечении в отделении пульмонологии МУЗ «Городская детская клиническая больница № 2» г. Астрахани. Для реализации поставленной цели, больные были разделены на основную (15 пациентов, получающие дополнительно курс лизобакта к стандартной терапии) и контрольную (19 больных, получающих лечение пародонтита по стандартной схеме) группы. Стандартная схема лечения заболеваний пародонта включала снятие зубных отложений с последующим курсом противовоспалительной терапии (полоскание раствором антисептика (мирамистин), прием витаминов С, Р, А, нанесение противовоспалительных и кератопластических мазей (солкосерил, метилурацил, пропоцеум, в дальнейшем – наложение пластин «ЦМ»).

Эффективность проведенного курса лечения заболеваний пародонта у детей с бронхиальной астмой оценивали на основании клинических и иммунологических методов исследования через 2 недели, 3 и 6 месяцев.

Все наблюдаемые дети были обследованы и проходили лечение в соответствии с современными отраслевыми стандартами объема медицинской помощи для данной категории больных, с последующей оценкой анамнестических, клинических и лабораторных данных. Стоматологическое обследование включало: определение папилярно-маргинально-альвеолярного индекса (PMA) и индекса гигиены (oral hygiene index simplifid OHI-S) – по стандартным методикам. Исследования проводили с помощью набора стоматологических инструментов при искусственном освещении по общепринятым методикам [2].

Кроме того, мы использовали дополнительное иммунологическое обследование, включающее определение содержания ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН-α в секрете полости рта. Исследование проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих иммуноферментных наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Забор секрета ротовой полости производился натощак в утренние часы.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты исследования. На фоне лечения лизобактом наблюдалось улучшение гигиенического состояния полости рта и выраженный противовоспалительный эффект на ткани пародонта, о чем свидетельствовали следующие изменения основных показателей: на фоне значительного уменьшения количества зубного налета индекс гигиены OHI-S в среднем уменьшился в 2,5 раза (2,68±0,31 и 1,12±0,15 соответственно; $p<0,05$), тогда как в группе сравнения только в 1,2 раза (2,71 и 1,82 соответственно); через 2 недели после начала лечения у пациентов основной группы снизился показатель РМА почти в 2 раза (73,3±2,68 и 42,4±1,52 соответственно; $p<0,05$), тогда как в группе сравнения только в 1,5 раза (76,3±3,21 и 56,7±2,68 соответственно). Высокую эффективность лечения подтверждают данные отдаленных наблюдений через 6 месяцев. Наблюдение в отдаленные сроки после проведенного комплексного лечения пациентов с бронхиальной астмой, страдающих заболеваниями пародонта, где применялся лизобакт, показало, что у всех больных сохранился хороший результат. Пациенты жалоб не предъявляли, отсутствовали симптомы кровоточивости, боли в области десен, запах изо рта. Результаты клинического обследования больных, где применялся лизоцимсодержащий препарат через 6 месяцев, существенно не отличались от таковых, полученных непосредственно после завершения курса лечения. Индексы OHI-S, РМА у детей, составивших основную группу через 6 месяцев, оставались на уровне, который определялся сразу после завершения курса лечения (OHI-S: 1,32±0,18 и 1,12±0,15 соответственно; РМА: 46,9±2,86 и 42,4 ±1,52 соответственно) (рис.1).

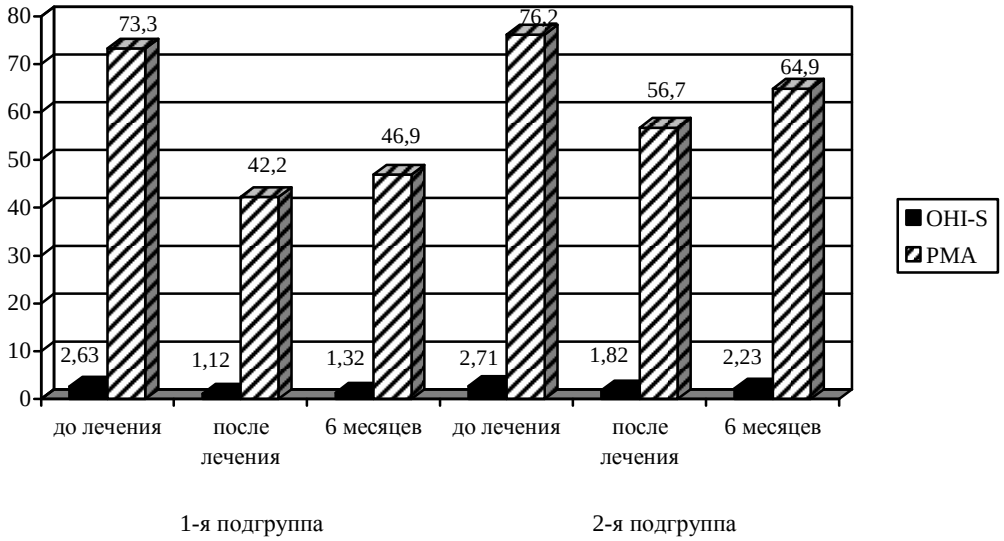


Рис. 1. Показатели OHI-S и РМА индексов при лечении лизобактом и по стандартной методике лечения заболеваний пародонта

Достоверно выше ($p<0,05$) индексы OHI и РМА были у больных контрольной группы в сторону нарастания воспалительных явлений и к 6 месяцам стремились к исходным значениям. После проведенного курса лечения было установлено, что в группе больных с бронхиальной астмой, получающих лизобакт, наблюдалось достоверное снижение продукции в ИЛ-6 в 1,8 раза, а ИЛ-8 – в 2 раза, на фоне достоверного повышения уровня ИФН-α ($p<0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Иммунологические показатели у пациентов с бронхиальной астмой на фоне лечения «Лизобатом»

Показатели	**Группа с применением лизобакта (n=15)**		
	До лечения	**После лечения (спустя 10 дней)**	**Через 6 месяцев**
ИЛ-4, пг/мл	73,8	56,8	69,8
ИЛ-8, пг/мл	68,4	32,8**	40,6*
ИЛ-6 пг/мл	29,9	16,6*	22,1
ИФН-α	13,8	20,6*	22,6*

Примечание: Результаты представлены в медианах. *- Достоверные различия данных до лечения по сравнению с данными до лечения лизобактом ($p<0,05$); **- достоверные различия данных до лечения по сравнению с данными до лечения лизобактом ($p<0,01$).

Терапевтический эффект препарата объясняется его влиянием на иммунную систему, которое проявляется в усилении фагоцитоза, повышении количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности, возрастании литических и антиадгезивных свойств IgA, что препятствует прикреплению патогенных микроорганизмов к эпителиальной поверхности, тем самым резко уменьшая титр кариесогеной флоры и развитие заболеваний пародонта [6, 8].

Заключение. Препарат лизобакт, благодаря синергетическому сочетанию в нем лизоцима гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида, оказывает многогранный терапевтический эффект: противовоспалительный, антибактериальный, защитный, тем самым, снижая частоту обострений заболеваний пародонта у детей с бронхиальной астмой, что благоприятно сказывается на общее состояние здоровья данной категории больных.

Полученные результаты позволяют рекомендовать включение препарата лизобакт в комплексную терапию заболеваний пародонта у детей с респираторными аллергозами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмерова А.Ф. Особенности клинического течения и профилактика кариеса зубов и заболеваний пародонта у детей с аллергозами : автореф. дис. … канд. мед. наук. – Казань, 2001. – 20 с.
2. Бабаджанов Л.В. Эффективность некоторых клинических индексов в определении состояния пародонтита // Стоматология. – 1992. – № 1. – С. 20-22.
3. Вольхина В.Н. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта и профилактика стоматологических заболеваний у детей с бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2000. – 136 с.
4. Вольхина В.Н. Сравнительная характеристика стоматологического статуса и некоторых биохимических показателей ротовой жидкости у детей с бронхиальной астмой // Материалы итоговой научно-практической конференции – Екатеринбург, 1999. – С. 112-113.
5. Дубровина Л.А. Клинико-лабораторное исследование местных факторов полости рта при кариесе зубов: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1989. – 20 с.
6. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-79.
7. Крылова В.Ю. Оценка состояния полости рта у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук – СПб, 2009 – 23 с.
8. Кузнецова О.Ю. Влияние кариеса зубов на иммунологические показатели больных аллергическими заболеваниями // Казан. вестн. стоматологии. – 1996. – № 2. – С. 108.
9. Цимбалистов А.В., Робакидзе Н.С., Иванов В.С. Влияние стоматологического статуса больных язвенной болезнью на инфицированность полости рта и слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori // Институт стоматологии. – 2000. – № 1. – С. 16-18.

Исамулаева Альфия Зинулгабделовна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, заведующая терапевтическим отделением, врач-стоматолог МУЗ «Стоматологическая поликлиника № 2», Россия, 414000, г. Астрахань, пер. Театральный, тел. (8512) 51-02-01.

Олейник Елена Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, тел. (4722) 30-12-11

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43.

Сергиенко Диана Фикретовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.316.5-002-053.2:616.8

© О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, Х.М. Галимзянов, 2011

О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, Х.М. Галимзянов

ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ЭНЦЕФАЛИТЫ У ДЕТЕЙ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Изучены клиника, особенности течения и исходы герпесвирусных энцефалитов, вызванных вирусами простого герпеса, ветряной оспы, цитомегаловирусом у детей. Установлено, что включение в комплекную терапию аномальных нуклео-

зидов (ацикловира и его производных), внутривенных иммуноглобулинов (цитотект, пентаглобин, габриглобин) интерферонов (виферон) способствует выходу больных из критических состояний с обратным развитием патологического процесса.
Ключевые слова: *герпесвирусные инфекции, энцефалит, клиника, лечение, исходы.*

O.G. Kimirilova, G.A. Harchenko, H.M. Galimzyanov

HERPESVIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN

There were studied the clinic, peculiarities of course and outcomes of herpersviral encephalitis caused by viruses of simple herpes, chicken-pox, cytomegalovirus in children. It was stated that inclusion into complex therapy of abnormal nucleozides (aciclovirum and its derivatives), intravenous immunoglobulin (cytotect, pentaglobin, gabriglobin), interferron (viferron) may give the possibility to come out from critical conditions with reversive development of pathological process.
Key words: *herpersviral infection, encephalitis, clinic, treatment out-come.*

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) встречается при генерализованной герпесвирусной инфекции. В качестве факторов влияющих на иммунную систему и предшествующих развитию воспалительного процесса в оболочках и веществе головного мозга, могут выступать острые респираторные вирусные (ОРВИ) и острые кишечные инфекции.

Клиника герпесвирусных энцефалитов и менингоэнцефалитов развивается остро и характеризуется: гипертермией, судорогами с нарушением сознания, менингеальными симптомами, эпилептоидными припадками. Более редкими клиническими формами герпесвирусного поражения нервной системы являются миелиты и энцефалорадикулоневриты [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

В нашем исследовании сумма нейроинфекций герпесвирусной этиологии представлена небольшим количеством наблюдений – 27 больных (2,6% от общей суммы нейроинфекций). Из них заболевания вызванные вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) – 6 (0,57%), цитомегаловирусом (ЦМВ) – 5 (0,48%), вирусом ветряной оспы 16 (1,52%) больных. Полиморфизм клинических проявлений, тяжелое течение генерализованных форм внутриутробной, интранатальной или постнатальной герпесвирусной инфекции свидетельствуют о том, что данная проблема должна постоянно находиться в поле деятельности педиатра-инфекциониста.

Наиболее типичным вариантом герпетического энцефалита являются заболевания с острым началом, быстрым прогрессированием общемозговых симптомов и летальным исходом в первые 3-4 недели болезни или стабилизацией процесса в данные сроки. Возможны также другие варианты течения заболевания: подострые, прогрессирующие, волнообразные, рецидивирующие и др. Все 6 наблюдавшихся нами больных были в возрасте до 3 лет. Заболевание начиналось остро с повышения температуры тела до 37,2-37,8ºС, вялости, снижения аппетита, умеренных катаральных явлений в ротоглотке, что вероятнее всего обуславливалось респираторными вирусами. Высыпания на коже и слизистых отсутствовали. Больные госпитализировались в первые 2-5 дней заболевания с направительным диагнозом ОРВИ. На 3-5 день заболевания состояние больных ухудшалось, появлялась неврологическая симптоматика в виде умеренно выраженного менингеального синдрома, нарушений сознания (сопор), судорог клонико-тонического характера. Дальнейшее течение заболевания у 2 больных неблагоприятное – развитие комы с повышением температуры тела до 39,0-40,0ºС и летальным исходом на 2-8 неделе заболевания. У 4 больных (66,7%) проводимая терапия способствовала обратному развитию процесса – снижалась температура тела до нормальных цифр, купировались судороги (в конце 2, начале 3 недели от начала заболевания), отмечалось обратное развитие очаговой неврологической симптоматики. На 3-5 неделе от начала заболевания в клинике преобладали поведенческие нарушения и утрата навыков, что указывало на выпадение корковых функций и децеребрацию. У 2 больных на 6-8 неделе от начала заболевания сформировался эпилептический синдром. У всех выживших больных исходом являлась органическая деменция по олигофреническому типу. Приведенные выше изменения со стороны ЦНС носили стойкий характер и обуславливали инвалидизацию больных. Изменения ликвора в первые 3 дня заболевания у 4 больных (66,7%) отсутствовали, у 2 (33,3%) отмечался цитоз 15 и 17 клеток в 1 мкл, лимфоцитарного характера, белок и хлориды в норме. На 5-7 день, от начала заболевания, в 100% случаев цитоз ликвора от 60 до 80 клеток в 1 мкл, а в конце 2 недели от начала заболевания – 150,6±58,2 клеток в 1 мкл смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера (нейтрофилы до 60%). Цвет прозрачный, опалесцирующий. Давление умеренно повышено. В 50% случаев в ликворе определялись неизмененные эритроциты 15,2±7,6 в 1 мкл. Средний показатель белка 0,99±0,66 г/л. В 4 случаях с обратным развитием энцефалита, уменьшение цитоза ликвора в конце 3-4 недели (у 3 больных), на 6-й недели от начала заболевания (у 1 больного). Количество клеток в приведенные выше сроки уменьшалось до 30,2±9,7 клеток в 1 мкл (лимфоциты 96%). Полная санация ликвора у 3 больных на 7-8, у 1 на 12 неделе от начала заболевания.

Приведенные данные позволяют считать, что в начале заболевания изменения ликвора запаздывают по сравнению с клиникой, а при обратном развитии процесса сохраняются достаточно долго.

Изменения гемограммы отмечались в течение всего заболевания в виде лейкоцитоза, нейтрофиллеза, палочкоядерного сдвига и увеличения СОЭ. Можно отметить, что в первые 7 дней от начала заболевания лейкоцитоз умеренный $12,5\pm1,6x10^9$/л, в дальнейшем на 2-3 неделе нарастал до $20,6\pm3,7\times10^9$/л и дальше снижался, к

4-6 неделе от начала заболевания, до $11,3\pm2,5\times10^9$/л. Изменения в гемограмме, с учетом отсутствия вторичных бактериальных осложнений, могли обуславливаться некротическим характером процесса в головном мозге. При осмотре глазного дна у всех больных фиксировался отек соска зрительного нерва, что можно связать с отеком вещества головного мозга в остром периоде герпетического энцефалита.

Приведенные данные можно продемонстрировать клиническими примерами с различными вариантами течения герпетического энцефалита.

Больная А., 8 месяцев. Заболела остро. Температура тела повысилась до 37,4ºС, стала вялой, снизился аппетит. На 3-й день температура тела повысилась до 39,0º С, отмечались судорожные подергивания мышц лица и конечностей. Направлена на лечение в инфекционную больницу с направительным диагнозом ОРВИ, нейротоксикоз. При поступлении состояние больной тяжелое, температура тела 38,5ºС, генерализованные клонические судороги. Катаральный синдром выражен слабо в виде гиперемии дужек, язычка, задней стенки глотки и не соответствовал тяжести состояния. Менингеальные симптомы отрицательные. Проведена диагностическая люмбальная пункция. Ликвор вытекал частыми каплями, цитоз 45 клеток в 1 мкл (нейтрофилы 29, лимфоциты 16), белок, глюкоза, хлориды в пределах нормы. В гемограмме – лейкоциты $16,7\times10^9$/л, палочкоядерные 17%, сегментоядерные 59%, лимфоциты 18%, моноциты 6%, СОЭ 30 мм/ч. На 4-й день от начала заболевания судороги повторились, плохо купировались медикаментозно, появился правосторонний гемипарез. На 5-й день – лихорадка до 39,5ºС гектического характера, генерализованные судороги тонико-клонического характера, потеря сознания. Дальнейшее течение заболевания неблагоприятное. Сохранялся судорожный синдром на фоне противосудорожной терапии, сознание отсутствовало. Проведено повторное исследование спинномозговой жидкости (СМЖ). Цитоз ликвора 122 клетки в 1 мкл (лимфоциты 80%), белок 0,66 г/л, глюкоза и хлориды незначительно снижены. В гемограмме – лейкоциты $20,2\times10^9$/л, палочкоядерные 15%, сегментоядерные – 47%, лимфоциты 25%, моноциты 13%, СОЭ – 20 мм/ч. 8-й день от начала заболевания – кома IV с гипотермией, рефлексы угнетены, мышечный тонус снижен, ДВС-синдром, двухсторонняя пневмония. На 15-й день от начала заболевания больная умерла.

Проведенное динамическое исследование СМЖ и крови на наличие антител к герпесвирусам в реакции связывания комплимента (РСК), иммуноферментного анализа (ИФА) отрицательное. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с СМЖ на 8-й день от начала заболевания – положительная (ВПГ-1).

Заключительный клинический диагноз: Острый менингоэнцефалит герпетической этиологии. Отек головного мозга, ДВС синдром. Двухсторонняя очаговая пневмония.

Диагноз подтвержден паталогоанатомически – некротический менингоэнцефалит с выделением ВПГ-1 типа из ткани мозга при вирусологическом исследовании.

Данный пример демонстрирует типичное течение менингоэнцефалита вызванного ВПГ-1.

Больной О., 1 год 9 месяцев. Заболел остро. Температура тела повысилась до 37,5ºС, отмечались катаральные явления – ринит, гиперемия дужек, язычка, миндалин. Находился на амбулаторном лечении с диагнозом ОРВИ. Температура снизилась до нормальных цифр на 3-й день, самочувствие улучшилось. На 5-й день от начала заболевания температура тела вновь повысилась до 38ºС, приступ судорог тонико-клонического характера с потерей сознания. Госпитализирован в инфекционный стационар с диагнозом ОРВИ, нейротоксикоз. При поступлении состояние больного тяжелое, повторные судороги тонико-клонического характера. Сомнительные ригидность мышц затылка и верхний симптом Брудзинского, гипертонус конечностей. В СМЖ – цитоз 150 клеток в 1 мкл (нейтрофилы 58%), белок 0,66 г/л, ликворное давление повышено. В гемограмме – лейкоциты $12,6\times10^9$/л, палочкоядерные 9%, сегментоядерные 66%, лимфоциты 19%, моноциты 6%, СОЭ 15 мм/час, токсическая зернистость нейтрофилов. В течение последующих 8 дней сознание отсутствовало, сохранялись судороги, реакция на осмотр двигательным беспокойством, плачем, кормление зондовое, в связи с нарушением глотания. Исследование СМЖ на 13-й день заболевания – цвет прозрачный, вытекала частыми каплями, цитоз 56 клеток в 1 мкл (80% лимфоциты), белок 0,33 г/л, эритроциты неизмененные до 10 в 1 мкл. Глазное дно, на 3-й неделе от начала заболевания – бледный сосок зрительного нерва, изменение артерий. На фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – присоединилась двухсторонняя очаговая пневмония. В последующем периодические подъемы температуры до фебрильных цифр, децеребрационная ригидность, синдром декортикации. На 59-й день от начала заболевания больной умер.

При серологическом исследовании сывороток крови с антигеном ВПГ-1 в РСК-специфические антитела в титре 1:124 и 1:512 в динамике (3-5 недели заболевания). ПЦР с СМЖ и кровью на герпес вирусы – положительная (на 7 день заболевания).

Заключительный клинический диагноз: Острый менингоэнцефалит герпетической этиологии, тяжелая форма. Отек головного мозга. Двухсторонняя очаговая пневмония.

Диагноз подтвержден паталогоанатомически – некротический менингоэнцефалит с выделением ВПГ-1 типа из ткани мозга при вирусологическом исследовании.

В данном случае менингоэнцефалит протекал более длительно без признаков обратного развития процесса в характерные для этого сроки заболевания. Морфологические изменения являлись типичными для данного заболевания – воспалительная реакция и наличие свежих некрозов с кистообразованием.

Клиническим примером перенесенного заболевания с исходом в декортикацию и деменцию является следующее наблюдение.

Больной С., 2 года 8 мес. начало заболевания с вялости, снижения аппетита, повышения температуры тела до 37,4ºС. На 2-й день заболевания температура тела повысилась до 39,5ºС, однократно рвота, не связанная с приемом пищи. Госпитализирован на 3-й день заболевания с диагнозом ОРВИ. Состояние больного тяжелое. При поступлении – выраженный токсикоз, сонливость, температура тела 38,2ºС. В последующие 2 суток генерализованные судороги тонико-клонического характера, сопор. Неврологический статус: сглаженность правой носогубной складки, птоз – слева, умеренно выраженный менингеальный синдром. Сохранялась лихорадка до 38ºС, появились нарушения ритма дыхания. Сознание отсутствует. СМЖ на 3-й день заболевания: цитоз 89 клеток в 1 мкл (лимфоциты 56%), белок 0,33 г/л. В гемограмме – лейкоциты $8,5\times10^9$/л, палочкоядерные 16%, сегментоядерные 46%, лимфоциты 26%, моноциты 12%, СОЭ 12 мм/ч. Компьютерная томография – зоны пониженной плотности в височных долях мозга, расширение желудочковой системы. На 10 день заболевания температура снизилась до субфебрильных цифр (37,2-37,5ºС), судороги купировались, гемодинамика стабильная. На 28-й день от начала заболевания сознание изменено: больной не узнает родителей, постоянное двигательное беспокойство, непроизвольные хаотичные движения и тремор конечностей, периодически монотонный плач, глаза открыты, за предметами не следит, глотание самостоятельное. На эхоэнцефалограмме (ЭЭГ) угнетение биоэлектрической активности мозга. Дизритмия с параксизмами в правом полушарии. СМЖ – цвет прозрачный, опалесцирующий, цитоз – 42 клетки в 1 мкл, лимфоцитарный, белок 0,33 г/л. Гемограмма - лейкоциты $9,2\times10^9$/л, палочкоядерные 6%, сегментоядерные 48%, лимфоциты 42%, моноциты 4%, СОЭ 25 мм/ч. В последующем, в психоневрологическом плане, деменция по олигофреническому типу, децеребрационная ригидность, кахексия. Исследование глазного дна в динамике – атрофия зрительного нерва. На ЭЭГ в конце 2 месяца от начала заболевания угасание высокоамплитудной медленной активности, в конце 3-го месяца от начала заболевания угасание биоэлектрической активности мозга с редкими низкоамплитудными вспышками β-активности, что клинически рассматривается как декортикация. Компьютерная томография в 60-й день заболевания – снижение плотности в височных долях с распространением на лобную и теменную. Желудочковая система расширена и смещена влево, что указывало на постинфекционную атрофию головного мозга и наличие гидроцефалии. При серологическом исследовании СМЖ в РСК с антигеном ВПГ-1 в динамике (7-21-40 день от начала заболевания) нарастание титра специфических антител с 1:16 до 1:540. ПЦР с СМЖ – положительная на 6 день от начала заболевания. Полная санация ликвора через 3 месяца от начала заболевания.

Больной выписан из стационара на 98 день от начала заболевания с диагнозом: Острый менингоэнцефалит герпетической этиологии, тяжелая форма с остаточными явлениями в виде декортикации, деменции по олигофреническому типу, кахексии. Проводившаяся терапия менингоэнцефалита, вызванного вирусами простого герпеса, включала: ацикловир в дозе от 30 до 60 мг на кг массы тела в сутки, внутривенно. Длительность курса лечения до 3 недель. Ронколейкин в дозе 50 000 МЕ/кг массы тела (2 внутривенные инфузии). Иммуноглобулин G для внутривенного введения из расчета 3-4 мл на кг массы тела (не более 25 мл), ежедневно, в течении 3-5 дней. Рибавирин из расчета 10 мг на кг массы тела в сутки, в 4 приема внутрь. Виферон в свечах. Глюкокортикоиды. Проводилась дезинтоксикационная терапия со стимуляцией диуреза, антибактериальная терапия препаратами цепоринового ряда, макролидами.

Цитомегаловирусы (ЦМВ) являются одним из основных возбудителей внутриутробной и перинатальной инфекции. Наибольшую угрозу для плода представляет инфицирование ЦМВ в первые 2 недели беременности. До 2% новорожденных инфицируются внутриутробно, при этом только до 15% из них имеют явную или скрытую патологию. Для явного ЦМВ-синдрома характерны недоношенность, микроцефалия, гидроцефалия, церебральный кальциноз, стойкая желтуха, поражение печени, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом и др.

При скрытом ЦМВ-синдроме нарушения развиваются в более поздние сроки и проявляются судорогами, задержкой физического и умственного развития, снижением слуха, зрения и т.д.

Нами наблюдались 50 детей серопозитивных по ЦМВ инфекции в возрасте от 1 месяца до 1 года, которые поступали на стационарное лечение с направительным диагнозом ОРВИ. Неблагоприятный акушерский анамнез отмечался у 74% (токсикозы, угроза прерывания беременности, отслойка плаценты, преждевременные роды, родовая травма и т.д.). У 80% детей с рождения отмечались общее беспокойство, тремор, субфебрилитет, желтуха и т.д. Дальнейшее развитие у 86% детей характеризовалось постепенно прогрессирующей гипотрофией, задержкой темпов психомоторного развития, гидроцефалией, микроцефалией, эписиндромом. У всех больных заболевание начиналось остро. На фоне катарального синдрома, патологического стула, поражения ЦНС, гепатолиенального синдрома повышалась температура тела до фебрильных цифр. При первичном осмотре у 5 больных (10% от общего числа) выявлены изменения со стороны ЦНС в виде общемозговой и очаговой симптоматики на фоне гипертензионно-гидроцефального синдрома с выбуханием большого родничка, расхождения швов, увеличения размеров головы. У всех больных отмечалась судорожная готовность от подергивания отдельных мышц, вздрагиваний, до приступов тонико-клонических судорог, что служило основанием для дальнейшего обследования в плане исключения энцефалита. У всех больных данной группы неврологическая симптоматика сочеталась с поражением внутренних органов, что характерно для генерализованных форм инфекции (поражение печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта). Пневмония диагностировалась у 3 детей, имела затяжной характер, антибактериальная терапия была мало эффективной.

Бактериологически из мокроты высевались полирезистентные к антибиотикам золотистый стафилокок, синегнойная палочка, что указывало на ее вирусно-бактериальный характер.

Цитомегаловирусный гепатит диагностировался у 1 больного, протекал по холестатическому типу с последующим переходом в хроническую форму с портальной гипертензией. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались у всех больных, протекали в виде клиники энтероколита. Бактериологически высевались протей, стафилококк, синегнойная палочка или их сочетание у одного больного. Неврологическая симптоматика у 1 больного с первых дней жизни, у 4 появилась остро через 3-8 месяцев после рождения, что может указывать на постнатальную ЦМВ инфекцию у данных больных с инфицированием во время родов или в постнатальном периоде. Лихорадочная реакция неправильного типа, волнообразная – со снижением до субфебрильных цифр и новыми подъемами до 38-39ºС и выше, продолжительная (29,5±6,7 дня), что можно связать с затяжным характером течения основного заболевания и присоединением вторичных бактериальных очагов со стороны внутренних органов. Менингеальный синдром у 3 больных отсутствовал, у 2 – сомнительный (ригидность мышц затылка, верхний симптом Брудзинского). Нарушения сознания у 1 больного в виде сопора. У всех больных отмечались нарушения сна, срыгивания, беспокойство. Клонико-тонические судороги отмечались у 2 больных, трудно купировались противосудорожными средствами.

Изменения СМЖ при поступлении в стационар и в динамике заболевания характеризовались цитозом от 32,6±10,8 клеток в 1 мкл, смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера, в начале заболевания, до 53,2±14,5 клеток, в конце 4-й недели заболевания лимфоцитарного характера и полной санацией при благоприятном исходе на 5-7 неделе от начала заболевания. Белок ликвора изменялся незначительно до 0,66±0,21 г/л. Глюкоза и хлориды незначительно снижались со второй недели и оставались пониженными в динамике. Изменения гемограммы, характеризовались снижением количества эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитозом, нейтрофиллезом с палочкоядерным сдвигом, увеличением СОЭ, что можно связать с кровоизлияниями и продуктивно некротическим характером процесса в мозге, развитием вторичных бактериальных осложнений.

Клинически цитомегаловирусный менингоэнцефалит у всех 5 больных протекал длительно, имел прогрессирующее течение. Основными клиническими признаками врожденной ЦМВ инфекции по нашим данным являлись: низкая оценка по шкале Апгар, преждевременные роды, малый вес ребенка при рождении, угнетение рефлексов у новорожденных, расстройство сосания и глотания, косоглазие, ассиметрия мимической мускулатуры, судороги в первые дни после родов. При инфицировании в интранатальном периоде признаков поражения ЦНС при рождении нет. На 2-3 месяце появлялись вялость, беспокойство, срыгивания, рвота, потеря массы тела, симптомы гидроцефалии, отставание в развитии. В наших наблюдениях данные больные чаще всего госпитализировались с диагнозом ОРВИ или кишечная инфекция.

В качестве клинических примеров приводим выписки из историй болезни больных с типичным течением менингоэнцефалита вызванного ЦМВ.

Больная И., 5 месяцев поступила в детское инфекционной отделение на 2-й день болезни с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция. Ребенок от 2-й беременности протекавшей без особенностей. Роды естественные, в срок. Вес при рождении 3100 г, рост – 48 см, оценка по шкале Апгар – 8 баллов. Привита вакцинами БЦЖ и против вирусного гепатита В. Наблюдалась невропатологом с диагнозом перинатальная энцефалопатия с задержкой темпов психомоторного развития. Перенесенные заболевания: ОРВИ – дважды, гастроэнтерит в возрасте 1,3 и 4 месяца. Лечилась стационарно. Настоящее заболевание началось остро. Температура тела повысилась до 37,6°С, кашель, срыгивания. На 2-й день заболевания отмечались судорожные подергивания мышц лица, конечностей, кратковременные тонические судороги, купировавшиеся самостоятельно. Осмотрена участковым врачом и направлена на стационарное лечение.

При осмотре в приемном покое: самочувствие страдает нерезко. В сознании, активна, температура тела 37,9°С. Менингознаки отрицательные. Голова гидроцефальной формы. Большой родничок 3×3,5 см с расхождением швов, умеренно напряжен. Ринит, выделения из носа слизистые. Кожа бледная, мраморность. Полиадения, лимфоузлы мелкие безболезненные. Пониженного питания. Дефицит веса около 20%. Тургор тканей сохранен. Кашель влажный, нечастый. Число дыханий 26 в 1 минуту. Гемодинамика не страдает. Число сердечных сокращений – 130 в 1 минуту. Печень +1,5 см из под края реберной дуги, безболезненная, эластичная. Селезенка не пальпируется. В течении первых 5 дней нахождения в стационаре (на фоне проводимой терапии ОРВИ) состояние ухудшилось: наросла вялость, резко снизился аппетит, усилилась мраморность кожи. Температура тела от 37,6°С до 38,9°С. Кашель усилился, появилась одышка до 44 в 1 минуту. Перкуторно отмечалось укорочение легочного звука справа, ниже угла лопатки, там же ослабление дыхания, хрипы не выслушивались. Изменился неврологический статус: большой родничок выбухал, периодически судороги клонико-тонического характера. Мышечный тонус повышен, тремор конечностей и подбородка. В цереброспинальной жидкости (на 5-й день госпитализации) цитоз 32 клетки в 1 мкл, из них 18 нейтрофилы, белок 0,33 г/л, ликворное давление высокое. В периферической крови – лейкоциты $11{,}8\times10^9$/л, палочкоядерные 8%, сегментоядерные 62%, лимфоциты 24%, моноциты 8%, СОЭ 20 мм/час, токсическая зернистость лейкоцитов. В мазке из зева, количественным методом на флору – Streptococcus Pneumonia. Серологическое обследование на респираторные вирусы – отрицательное. Рентгенография органов грудной клетки – очаговая бронхопневмония справа.

По клинико-лабораторным данным выставлен диагноз менингоэнцефалит (предположительно цитомегаловирусной этиологии, правосторонняя бронхопневмония). Дальнейшее течение заболевания с отрицательной динамикой. Сохранялись лихорадка, неврологическая симптоматика, изменения в легких, присоединился энтероколитный стул. При повторной рентгенографии легких через 10 дней положительной динамики не отмечено.

Цитоз ликвора 26 клеток в 1 мкл лимфоцитарного характера. При обследовании на герпесвирусные инфекции методом ИФА на 15 день болезни в крови больного определили IgM – антитела к ЦМВ. Проведено лечение специфическим иммуноглобулином «Цитотект» из расчета 10% раствор в дозе 2 мл/кг массы тела в сутки, внутривенно через день (5 введений), с виферoном по 125000 МИЭФ в течение 3 недель (в первую неделю ежедневно, затем через день) и двухкратным введением 5% раствора пентаглобина из расчета 400 мг/кг массы тела больного (суточная доза). Одновременно проводилась дезинтоксикационная и антибактериальная терапия меронемом в возрастной дозировке. На фоне данной терапии состояние больной улучшилось, температура снизилась до субфебрильных цифр, а затем нормализовалась, к 20 дню от начала заболевания. Пневмония клинически и рентгенологически разрешилась на 30 день. Ликвор санировался на 5 неделе от начала заболевания. Больная переведена в неврологическое отделение на восстановительное лечение на 38 день от начала заболевания.

Диагноз при выписке: Цитомегаловирусная инфекция постнатальная, генерализованная, менингоэнцефалит, правосторонняя бронхопневмония, энтероколит острое течение. Субкомпенсированная гидроцефалия. Гипотрофия II степени. В данном случае определяющим является уточнение этиологии менингоэнцефалита и пневмонии. Проведение курса этиотропной терапии цитотектом в сочетании с виферoном и пентаглобином позволило достигнуть положительной динамики и в конечном итоге обратного развития менингоэнцефалита и пневмонии, способствовало сокращению длительности основного заболевания. Данное заболевание так же демонстрирует, что в развитии пневмонии кроме ЦМВ играет роль и бактериальный фактор на что указывают высев бактериальной флоры из мокроты и изменения гемограммы.

Больной А., 1 месяц. Ребенок от второй беременности. Беременность протекала с угрозой прерывания. Роды преждевременные, на 32 неделе беременности. Вес при рождении 1600,0 г голова гидроцефальной формы, рефлексы угнетены, нистагм, ассиметрия мимической мускулатуры, косоглазие, гипертонус конечностей, желтушное окрашивание кожи, единичные элементы геморрагической сыпи на коже туловища. Гепатоспленомегалия. Температура тела 37,2ºС. На 5 день после родов переведен в городскую больницу для новорожденных с диагнозом: Внутриутробная инфекция, недоношенность, гидроцефалия, конъюгационная желтуха. В течение последующих 3 недель сохранялись: гипертонус конечностей, тремор, субфебрильная температура тела, отсутствовала прибавка в массе тела. Нарастали гипертензионно-гидроцефальный синдром, желтуха. Гепатоспленомегалия (печень на 5 см, селезенка на 3 см из под края реберной дуги). При биохимическом исследовании крови – билирубинемия с преобладанием прямой фракции, активность цитоплазматических ферментов в 3 раза, щелочной фосфатазы в 2 раза превышала норму. Со стороны желудочно-кишечного тракта клиника энтерита, с частотой стула до 5 раз в сутки. В гемограмме: гипохромная анемия, лейкоцитоз $13{,}4\times10^9$/л без существенных изменений формулы, тромбоцитопения до 49×10^9/л. Исследование ликвора на 8 день жизни изменения отсутствовали, 21-й день – цитоз 20 клеток в 1 мкл, лимфоцитарного характера, белок 0,15 г/л. В неврологическом статусе на данный период легкая ассиметрия глазных щелей, сглаженность левой носогубной складки, кратковременные судороги тонического характера. На ЭЭГ угнетение биоэлектрической активности мозга, в лобно-центральных отделах обоих полушарий. На 45 день жизни ребенка температура тела стойко нормализовалась. Сознание изменено – реакция на осмотр в виде двигательного беспокойства, тремора конечностей и туловища, за предметами не следит, левосторонний гемипарез, судороги прекратились. При проведении компьютерной томографии резкое снижение плотности ½ мозгового вещества, желудочковая система расширена и смещена влево. Исследование глазного дна в динамике выявило частичную атрофию зрительных нервов. При серологическом обследовании, до введения препаратов крови (иммуноглобулин, плазма и др.), с интервалом в 10 дней, методом ИФА ликвора и крови выявлены антитела IgM, что свидетельствовало об активной ЦМВИ. Данное исследование подтверждено выявлением генома ЦМВ при помощи полимеразной цепной реакции являющейся в настоящее время наиболее признанным методом диагностики. Проведенное лечение: цитотект 10% раствор из расчета 2 мл/кг массы тела в сутки. Курс - 3 введения, через день. «Виферон-1» в свечах первые 10 дней ежедневно по 1 свече 2 раза в сутки (через 12 часов), последующие 2 недели по 2 свечи 2 раза в сутки (с интервалом 12 часов) 3 раза в неделю, следующие 2 недели – по 2 свечи 2 раза в сутки 2 раза в неделю, следующие 2 недели по 1 свече в сутки 2 раза в неделю, следующие 2 недели по 1 свече 1 раз в неделю на ночь. Общая длительность курса лечения 66 дней. Иммуноглобулин G для внутривенного введения из расчета 3 мл на кг массы тела (разовая доза). Непосредственно перед введением препарат разводили 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций (изотонический раствор) из расчета 1 часть препарата на 4 части разводящего раствора. Разведенный иммуноглобулин вводили внутривенно, капельно, со скоростью 8 капель в минуту, ежедневно, в течении 5 дней. Синдромальная и симптоматическая терапия. Дезинтоксикация, антибиотикотерапия препаратами из группы цефалоспоринов, макролидов.

Выписан из стационара через 4 месяца после рождения с диагнозом: Врожденная цитомегаловирусная инфекция, генерализованная форма, затяжное течение, энцефалит, гепатит, с остаточными явлениями в виде деменции по олигофреническому типу, левостороннего гемипареза.

Ветряной оспой болеют чаще всего дети в возрасте от 2 до 6 лет. Частота поражений нервной системы при данном заболевании составляет от 0,06 до 0,1 % и клинически может протекать в виде поражений ЦНС различной локализации – серозные менингиты, энцефалиты, миелиты, полирадикулоневриты и др. Наиболее часто встречаются две клинические формы, отличающиеся друг от друга по срокам возникновения, клинике и морфологическим изменениям: мозжечковая и церебральная форма ветряночного энцефалита.

Церебральная форма возникает на 1-3 день болезни при тяжелых формах ветряной оспы и характеризуется общемозговыми нарушениями и токсикозом: фебрильная лихорадка, головная боль, повторная рвота, нарушение сознания от сопора до комы, судороги клонико-тонического характера, менингеальные симптомы, очаговая симптоматика в виде гемипарезов с регрессом неврологических симптомов в течение 1-3 месяцев и возможным исходом в стойкие остаточные явления в виде гемипареза или формирование эпилепсии. Возможно изменение психики и снижение интеллекта.

Более типичным является мозжечковая форма энцефалита, протекающая, как правило, доброкачественно с преобладанием в клинике атактического синдрома.

По нашим данным наблюдения за 16 больными острым энцефалитом, при ветряной оспе, среди заболевших 93,7% составили дети в возрасте от 2 до 5 лет с мозжечковой формой, и только 1 случай был представлен заболеванием у ребенка первого месяца жизни – церебральной формой. При мозжечковой форме ветряночного энцефалита появление неврологической симптоматики у 12 больных (80%) отмечалось на 5 день заболевания, у 3 (20%) на 8-й день от начала высыпаний на коже. Появление неврологической симптоматики у 10 больных (67%) сопровождалось повышением температуры до 38-39ºС, у 5 больных (33%) температура тела оставалась нормальной. Длительность лихорадки 6,3±2,4 дня. Головная боль, рвота отмечались у 80% больных. Ведущим неврологическим синдромом в 100% случаев являлись мозжечковые и вестибулярные нарушения: шаткость при стоянии и ходьбе, дрожание головы, тремор рук, затруднение при выполнении координационных проб, горизонтальный нистагм, скандированная речь. У 47% больных статическая атаксия - не могли сидеть, стоять, что производило впечатление параличей. При объективном осмотре – угнетение рефлексов, общая мышечная гипотония. Умеренно или слабо выраженный менингеальный синдром в виде ригидности мышц затылка, симптомов Кернига и Брудзинского, у 6 больных (40%). Нарастание неврологической симптоматики происходило в 5,3±3,1, а обратное развитие в 30,8±7,6 дней. В данные сроки исчезали атаксия, тремор, мышечная гипотония, нистагм, головная боль, рвота. Менингознаки купировались значительно быстрее 5,2±2,6 дня. Изменения ликвора определялись у всех 15 больных с мозжечковой формой ветряночного энцефалита. В начале заболевания цитоз в среднем 86,5±20,4 клеток в 1 мкл, лимфоцитарного характера, белок 0,33 г/л, ликворное давление повышено незначительно. Санация ликвора отмечалась параллельно с обратным развитием неврологической симптоматики в течении 24,6±8,2 дня. Гемограмма при гладком течении заболевания без существенных изменений. Изменения на глазном дне отсутствовали. При проведении компьютерной томографии в остром периоде заболевания у 12 больных (80%) гиподененные очаги в белом и сером веществе больших полушарий, у 1 больного (6,7%) в мозжечке.

Диагноз ветряночного энцефалита подтвержден лабораторно положительными реакциями ПЦР и ИФА при исследовании крови и ликвора.

Приводим клинические примеры наших наблюдений.

Больной Н., 1 месяц. Ребенок из семейного очага ветряной оспы. Госпитализирован на 6 день заболевания. Заболел остро, на фоне субфебрильной температура появилась везикулярная сыпь. Высыпания продолжались 5 дней на фоне повышения температуры тела до 37,4ºС и нерезко страдающем самочувствии. На 6 день заболевания температура тела повысилась до 38,0ºС, появились рвота, беспокойство, тремор конечностей, генерализованные клонико-тонические судороги, сопор. При осмотре в приемном покое состояние тяжелое. Температура тела 37,9ºС. Сознание отсутствует. Менингознаки отрицательные, большой родничок на уровне костей черепа. Имевшаяся выраженная общемозговая симптоматика обуславливалась отеком головного мозга и сосудистыми нарушениями. Ребенок госпитализирован в отделение реанимации. На 7-й день заболевания больной в сознании, менингознаки отрицательные. Большой родничок на уровне костей черепа. Череп деформирован. В области теменной кости, дефект в виде оксифицированной кефалогематомы. Глазные щели одинаковые. Сосет самостоятельно. Сухожильные рефлексы высокие. Симптом Бабинского положительный с обеих сторон. При исследовании СМЖ плеоцитоз 26 клеток лимфоцитарного характера, белок 0,66 г/л. Гемограмма: лейкоциты $6{,}7\times10^9$/л, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 22%, лимфоциты 69%, моноциты 6%, СОЭ 6 мм/ч. При разрешении отека головного мозга – очаговая симптоматика в виде правостороннего гемипареза. Восстановление утраченных функций происходило медленно, но, в течение 4 месяцев. Исход заболевания благоприятный. Этиологическая причина заболевания подтверждена определением в крови и ликворе с помощью ПЦР ДНК вируса ветряной оспы и IgM в реакции ИФА. Проводимая терапия – ацикловир 10 мг/кг массы тела в сутки, внутривенно, в течение 10 дней. Внутривенный иммуноглобулин G в разовой дозе 4 мл на кг массы тела (1 мл препарата содержит 50 мг иммуноглобулина) в течение 3 дней. Виферон в свечах по 150 000 МИЭФ, по 1 свече ежедневно 10 дней, затем через день в течение 20 дней, дексаметазон по 0,3 мг/кг веса в сутки в течение 5 дней, лазикс 1% раствор из расчета 1 мг/кг массы тела в сутки, в течение 5 дней (при отеке мозга). Противосудорожные средства седуксен разовая доза 0,5 мг/кг веса при приступах судорог. Дезинтоксикация. Антибактериальная терапия – цефтриаксон.

Заключительный диагноз: ветряная оспа типичная тяжелая, энцефалит, правосторонний гемипарез. Данное клиническое наблюдение демонстрирует церебральную форму ветряночного энцефалита у ребенка раннего возраста.

Примером мозжечковой формы ветряночного энцефалита является следующее клиническое наблюдение.

Больной А., 3 года 4 месяца. Заболевание началось с недомогания, вялости появления пятнисто-везикулезной сыпи на коже туловища, слизистых оболочек щек, неба на фоне субфебрильной температуры.

Высыпания продолжались 5 дней сопровождаясь повышением температуры тела до 38,5ºС на пике высыпаний (3-4 день). На 7-й день заболевания при обратном развитии экзантемы, нормальной температуре появились слабость, шаткость при стоянии и ходьбе, горизонтальный нистагм, мышечная гипотония, нарушение речи дизартрического характера, менингеальный синдром в виде слабо выраженных ригидности мышц затылка и верхнего симптома Брудзинского. Нарастание неврологической симптоматики в виде статикоординаторных нарушений продолжалось в течение 3 дней. Температура тела оставалась нормальной. СМЖ – ликворное давление умеренно повышено, прозрачная, цитоз 23 клетки в 1 мкл лимфоцитарного характера, белок 0,33 г/л. Обратное развитие атактического синдрома с конца второй недели, с полным исчезновением на 34 день от его появления, одновременно в эти же сроки купировались мышечная гипотония, нистагм, тремор. Слабо выраженный менингеальный синдром сохранялся в течение 5 дней. Санация ликвора достаточно быстрая в течение 8 дней. Проведенное лечение: ацикловир внутривенно в течение 10 дней, иммуноглобулин внутривенно в течение 3 дней, преднизолон 3 мг/кг массы тела в сутки в течение 5 дней. Дезинтоксикация с дегидратацией. Антибактериальная терапия – цефтриаксон.

Полученные нами данные позволяют считать, что герпесвирусные заболевания у детей протекающие с поражением центральной нервной системы характеризуются:

- полиморфизмом клинических проявлений;
- тяжелым течением, у детей раннего возраста, генерализованных форм;
- высоким уровнем смертности;
- способностью к реактивации вирусного процесса при снижении иммунитета и на фоне других заболеваний, в частности острых респираторных вирусных инфекций;
- эффективность лечения обуславливается использованием в комплексной терапии иммуноглобулинов для внутривенного введения (в том числе специфических) интерферонов, аномальных нуклеозидов (ацикловира и его производных)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асратян А.А., Казарян С.М. Простой герпес и цитомегаловирусная инфекция. Методическое пособие для врачей. – Электрогорск, 2005. – 48 с.
2. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. – М.: МаксПресс, 2008. – 140 с.
3. Вартанян Г.В. Цитомегаловирусная инфекция у детей: клинические проявления и терапия // Врач. – 2002. – № 3. – С. 26-27.
4. Исаков В.А., Архипова Е.И. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 300 с.
5. Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Марри. – М.: Практика, 2006. – С. 464-640.
6. Крамарев С.А. Герпесвирусные инфекции у детей // Medicus amicus. – 2003. – № 4. – С. 23-27.
7. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менигиты у детей. – М.: Медицина, 2004. – 415 с.
8. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 3-10.
9. Red Book. Report of the Committec on infections Diseases American Academy Pediatrшcs – 2000. – P. 855.
10. Solomon T., Hart D.J. Virus encephalitis a clinicians guide // Practical neurology. – 2007. – Vol. 7. – P. 288-305.

Кимирилова Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул.Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Харченко Геннадий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул.Бакинская, 121, тел. (8512) 31-05-46, e-mail: agma@astranet.ru

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул.Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.5-001/-002
© О.В. Логунов, О.А. Башкина, Е.В. Красилова, 2011

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

О.В. Логунов[1], О.А. Башкина[2], Е.В. Красилова[3]

[1]ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[3]ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», г. Астрахань

Рост распространенности аллергических болезней, тенденция к учащению тяжелых клинических форм аллергической патологии выдвигают проблему аллергии на одно из первых мест в современной клинической медицине. Среди аллергических заболеваний преобладает аллергическая патология кожи, которая у детей в основном представлена атопическим дерматитом, острой и рецидивирующей крапивницей, имеющими постоянную тенденцию к росту распространенности.
Ключевые слова: *дети, аллергические заболевания, атопический дерматит, факторы риска.*

O.V. Logunov, O.A. Bashkina, E.V. Krasilova

THE ESTIMATION OF RISK FACTORS OF COMPLICATED COURSE OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

The growth of distribution of allergic diseases, tendency to frequency of severe clinical forms with allergic pathology are connected with the problem of allergy to be on the first place in contemporary clinical medicine. Among allergic diseases the most widespread are allergic pathology of skin which may be represented by atopic dermatitis in children as acute and recurring urticaria having the tendency to the growth of distribution.
Key words: *children, allergic diseases, atopic dermatitis, risk factors.*

Масштабность распространения сексуально-трансмиссивных инфекций продолжает оставаться актуальной во всем мире [2, 7, 8]. Инфекционно-воспалительные заболевания репродуктивной сферы, несмотря на достижения современной медицины, лидируют в структуре гинекологической заболеваемости и остаются традиционно значимыми на протяжении последних лет. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется более 330 млн урогенитальных инфекций, среди которых число заражений хламидиозом достигает 100 млн человек. Ежегодно в мире регистрируется около 90 млн новых случаев хламидийной инфекции. Ureaplasma urealyticum также является одним из ведущих этиологических агентов воспалительных заболеваний женской половой сферы и неонатальных инфекций. Частота выявления U. urealiticum у женщин репродуктивного возраста достигает 46%, а при наличии хронического воспалительного процесса в различных отделах половой системы - 70%. Наблюдается широкое распространение уреаплазм среди клинически здоровых женщин. Патогенный потенциал хламидий и уреаплазм определяется их концентрацией в организме, наличием других, в том числе патогенных бактерий и вирусов, изменением физиологического и иммунного статуса, соматическими заболеваниями и другими факторами.

Заболевание, диагностиуемое сегодня как атопический дерматит, было известно с давних времен. Как отмечал J. Ring [10], клиническая симптоматика, напоминающая проявления этой болезни, была описана еще в древнем Китае. Много позднее император Октавиан Август стал одним из первых пациентов, у которого были отмечены и описаны Светонием признаки атопии в виде сильного зуда, сезонных ринитов, покраснения и напряжения кожи в зонах ее поражения [11].

Атопический дерматит (АД) остается чрезвычайно актуальной проблемой для современной педиатрии, поскольку первые проявления заболевания у большинства больных появляются уже в раннем детском возрасте, и болезнь, приобретая хроническое, рецидивирующее течение, сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет [1, 2, 8, 9, 11]. Несмотря на консолидацию усилий аллергологов, дерматологов, педиатров по разработке новых методов диагностики и лечения данной патологии, частота и распространенность АД в детской популяции неуклонно растет. Заболевание нередко носит упорный характер, а косметические дефекты и зуд, сопровождающие его, часто приводят к развитию депрессивных состояний, что значительно снижает качество жизни, как ребенка, так и родителей [4, 6, 7, 10].

Тяжесть заболевания обусловлена как объемом поражения кожных покровов, так и частотой присоединения вторичной инфекции (бактериальной, грибковой и другой этиологии) [3, 10]. Среди детей, особенно раннего и дошкольного возраста, в последние годы наблюдается повышение удельного веса осложненных вторичным инфицированием форм АД. Вторичная пиодермия не только усугубляет течение атопического дерматита, снижает эффективность базисной терапии, но и требует проведения дополнительного лечения (в том числе антибактериальными, противовирусными и другими препаратами), что увеличивает антигенную нагрузку на аллергологического больного [12].

Распространенность аллергических болезней кожи у детей достоверно выше в экологически неблагополучных районах, что подтверждается работами многих авторов. Атопический дерматит у детей, проживающих в регионе с множеством предприятий электронной и химической промышленности, где экологическое неблагополучие обусловлено высокими концентрациями химических элементов (титана, мышьяка, селена, свинца, рубидия, хрома) в атмосферном воздухе, протекает с частыми рецидивами, плохо поддается лечению, чаще осложняется вторичной инфекцией [1, 5].

Развитие осложненных форм заболевания обусловлено снижением барьерной функции кожи по отношению к микроорганизмам, нарушением процессов кератизации, изменением pH кожи, истончением водно-липидного слоя, наличием входных ворот для инфекции вследствие расчесов и мацерации, местным и/или системным иммунодефицитом. При этом возможно развитие инфекционных осложнений, ассоциированных с бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией. Однако, по мнению некоторых исследователей, наличие хронического аллергического воспаления кожи способствует возникновению чаще всего микст-инфекции.

Целью нашего исследования явилось выявление значимых факторов риска формирования осложненных форм атопического дерматита у детей.

Для решения поставленной цели нами была проведена оценка особенностей клинического течения АД у детей в возрасте от четырех месяцев до 17 лет, находившихся на лечении в отделении аллергологии ГУЗ «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» с 2007 по 2010 год (табл.), с проведением статистического анализа и выявлением корреляции (r) между факторами риска и формированием осложненных вторичной инфекцией форм заболевания.

Проведенный анализ показал, что в течение 2007-2010 гг. возросла частота госпитализации детей, больных атопическим дерматитом, преимущественно за счет пациентов раннего и дошкольного возраста. По нашему мнению, данная тенденция обусловлена рядом причин, в том числе отсутствием или нестойким эффектом от проводимой стандартизированной терапии в амбулаторных условиях, значительной частотой искусственного вскармливания и пищевой аллергии, наличием множественных факторов семейной отягощенности. Проведенный комплекс бактериологических исследований, ИФА и ПЦР-диагностики у 45 из 79 обследованных больных раннего и дошкольного возраста подтвердил наличие бактериальной или вирусно-бактериальной инфекции (56,9%).

Таблица

Возрастная структура больных атопическим дерматитом за 2007-2010 гг.

Годы	Возраст (лет)				Всего
	0-3	4-7	8-12	13-17	
2007	75	31	19	7	132
2008	90	42	30	26	188
2009	110	49	43	32	234
2010	98	77	64	27	266
Всего	373	199	156	92	820

По литературным данным, среди значимых факторов развития хронического аллергического воспалительного поражения кожных покровов у детей при АД рассматриваются: генетическая предрасположенность, изменение иммунной реактивности организма, гиперсенсибилизация с гиперпродукцией общих и специфических IgE, нерациональное питание, повторные вирусные и бактериальные инфекции, функциональные нарушения нервной системы и другие факторы. По нашему мнению, необходима комплексная оценка триггерных и предрасполагающих факторов как для оценки риска возникновения АД, так и для уточнения вероятности развития осложненных вторичной инфекцией форм заболевания.

Углубленное изучение данных анамнеза позволило выявить ведущие факторы риска развития вторичного инфицирования при атопическом дерматите у детей. Выявлена корреляция с факторами семейной отягощенности: у матери – с очагами хронической инфекции со стороны ЛОР-органов ($r=0,38$, $p<0,001$), повторными ОРВИ во второй половине беременности ($r=0,34$, $p<0,001$), хроническими урогенитальными заболеваниями ($r=0,51$, $p<0,001$). Отягощенный аллергоанамнез имел существенное значение со стороны обоих родителей, однако наличие аллергических заболеваний и реакций у матери имело более выраженную прямую коррелятивную связь, чем у отца ($r=0,48$, $p<0,001$ и $r=0,34$, $p<0,05$ соответственно). Вместе с тем, выявлена корреляция умеренной силы с наличием фурункулеза у отца в анамнезе ($r=0,52$, $p<0,001$), в то время как со стороны матери данная взаимосвязь не прослеживалась.

Установлено наличие корреляций с антенатальными и неонатальными факторами, способствующими нарушению адаптации ребенка, ранней сенсибилизации организма к неинфекционным и инфекционным аллергенам. Выявлена связь с наличием гестоза I и II половины беременности ($r=0,32$, $p<0,01$), постоянной угрозой прерывания ($r=0,49$, $p<0,001$). У большинства матерей с отягощенным акушерским анамнезом во время беременности выявлялись микробиологические или серологические маркеры инфекций (в том числе хламидийной, уреаплазменной в виде моно- или микст-инфекции), однако достоверная корреляция установлена только с наличием ультразвуковых признаков внутриутробного инфицирования плода ($r=0,35$, $p<0,01$). Несоблюдение бу-

дущей матерью диеты во время беременности, а также злоупотребление продуктами, содержащими облигатные аллергены, хотя и имело прямую средней силы коррелятивную связь с осложненным течением АД у их детей (r=0,38 и r=0,42 соответственно), однако различия были недостоверны (p>0,05).

У многих пациентов отмечено негладкое течение периода новорожденности (r=0,32, p<0,01), осложненное омфалитом (r=0,37, p<0,05), на фоне признаков перинатального поражения центральной нервной системы (r=0,42, p<0,001). На первом году жизни у детей отмечались повторные ОРВИ, бронхиты (r=0,49, p<0,01), признаки дисбактериоза кишечника (r=0,52, p<0,001), в том числе маскирующиеся диагнозом «кишечная инфекция неясной этиологии». Выявлена связь между развитием атопического дерматита и ранним смешанным (r=0,35 p<0,01) и искусственным вскармливанием (r=0,49, p<0,001), однако для развития осложненного течения АД данные коррелятивные связи не преобладали.

Таким образом, проведенный нами анализ показал устойчивый рост частоты госпитализаций детей по поводу атопического дерматита с ранней клинической манифестацией. Отсутствие положительной клинической динамики на фоне базисной терапии в большинстве случаев связано с наличием вторичного инфицирования бактериальной или вирусно-бактериальной этиологии, что подтверждается в (56,9% случаев) бактериологическими, серологическими исследованиями и ПЦР. Установлено, что формирование осложненных форм атопического дерматита обусловлено комплексом факторов риска, среди которых имеют место семейная отягощенность по аллергическим и неаллергическим заболеваниям, осложненное течение беременности и перинатального периода, повторные инфекционные заболевания и дисбактериоз кишечника на первом году жизни ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология и иммунология / под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. – М.: М-Студио, 2008 – С. 9-75.
2. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. – М.: Медицина, 1999. – 238 с.
3. Гущин И.С. Антигистаминные препараты (пособие для врачей). – М.: Алмаз-пресс, 2000. – 55 с.
4. Детская аллергология / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.
5. Дрынов Г.И. Актуальные прроблемы современной аллергологии. – М.: Пробел-2000, 2003. – 208 с.
6. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Белова А.В. Особенности развития инфекционных процессов и роль бактериальных суперантигенов в формировании различных клинико-патогенетических вариантов атопического дерматита у детей // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 27-32.
7. Кунгуров Н.В. Иммунологические аспекты атопического дерматита // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 3. – С. 14-17.
8. Сергеев Ю.В., Новиков Д.К., Караулов А.В., Сергеев А.Ю. Атопический дерматит: гетерогенность клинических форм и разнообразие механизмов патогенеза // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 3. – С. 61-73.
9. Шамов Б.А., Маланичева Т.Г., Денисова С.Н. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей. – Казань, 2010. – С. 7-201.
10. Ring J., Przybilla B., Ruzicka T. (eds). Handbook of atopic Eczema. – Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 2006. – P. 3-9.
11. Sugiura H., Ebise H., Tazawa T. [et al.]. Large-scale DNA microarray analysis of atopic skin lesions shows overexpression of an epidermal differentiation gene cluster in the alternative pathway and lack of protective gene expression in the cornified envelope // Br. J. Dermatol. – 2005. – Vol. 152, № 1. – P. 146-149.
12. Sidbury R., Hanifin J.M. Systemic therapy of atopic dermatitis // Clin. Exp. Dermatol. – 2000. – Vol. 25, № 7. – P. 559-566.

Логунов Олег Владимирович, руководитель поликлиники ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, тел. (495) 380-20-19, e-mail: info@gabrich.com

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 89275709931, e-mail: bashkina1@mail.ru

Красилова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением аллергологии ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6, тел. (8512) 61-02-71

УДК 615.37/618.1-006.6
© З.А. Манамбаева, Д.К. Кенбаева, А.К. Макишев, 2011

З.А. Манамбаева[1], Д.К. Кенбаева[2], А.К. Макишев[3]

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ

[1]«Государственный медицинский университет», г. Семей, Республика Казахстан
[2]«Городской онкологический диспансер», г. Астана, Республика Казахстан
[3]АО «Медицинский университет «Астана», г. Астана, Республика Казахстан

С целью определения сравнительной эффективности противоопухолевой химиотерапии, ее сочетания со специфической иммунотерапией и комбинации специфической и адоптивной иммунотерапии в лечении неоперабельных форм рака яичников обследованы 105 больных. Схема активной специфической иммунотерапии предусматривала активацию иммунокомпетентных клеток и стимуляцию опухолевым антигеном. Адоптивную иммунотерапию осуществляли назначением комбинации препарата системной энзимотерапии и рекомбинантного интерлейкина-2. Достигнуто улучшение клинических результатов лечения и повышение качества жизни больных при определении по шкале Карновского.
Ключевые слова: *Рак яичников, противоопухолевая иммунотерапия, адоптивная иммунотерапия.*

Z.A. Manambaeva, D.K. Kenbaeva, A.K. Makishev

CLINICAL ASPECTS OF SPECIFIC AND ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEGLECTED FORMS OF OVARIAN CANCER

105 patients were examined with the aim of definition of comparative effectiveness of antitumour chemotherapy, its combination with specific immunotherapy and connection with specific and adoptive immunotherapy in treatment of non-operative forms of ovarian cancer. The scheme of active specific immunotherapy took into consideration the activation of immunocompetent cells and stimulation of tumor antigens. Adoptive immunotherapy was made by introducting the combination of preparation of systemic enzymotherapy and recombinant interleukin-2. The improvement was received in clinical results of treatment and increase of life quality in patients in case of definition according to scale of Karnovskyi.
Key words: *ovarian cancer, antitumour immunotherapy, adoptive immunotherapy.*

В современных условиях сохраняется тенденция к росту заболеваемости злокачественными новообразованиями, в первую очередь за счет патологий органов женской репродуктивной системы. Следует указать, что в течение последних 30 лет роль гормонозависимых и негормонозависимых новообразований репродуктивных органов в общей структуре рака возросла втрое, причем практических во всех странах мира [6, 7].

Рак яичников – не самая частая онкологическая патология женской репродуктивной системы. Однако в сравнении с доминирующим в эпидемиологической структуре раком молочной железы новообразования этой локализации чаще выявляются в далеко зашедших, запущенных формах, что связано с трудной доступностью органа для обследования [8, 10].

Несмотря на совершенствование методов неинвазивной диагностики опухолевых образований внутренних органов, произошедшие в течение последних 20 лет, частота запущенных форм рака яичников остается очень высокой и достигает 40-50% [5, 10].

Абсолютным стандартом противоопухолевого лечения является полное удаление злокачественного новообразования с учетом региональных метастазов, т.е. – элиминации практически всего объема опухолевых клеток. Большой клинический опыт свидетельствует, что оставшиеся в организме немногочисленные клетки новообразования могут быть подавлены как путем применения дополнительных методов противоопухолевой терапии (лучевая, химио-), так и за счет активации защитных сил самого организма (некоторые варианты специфической иммунотерапии) [2, 11].

В то же время, использование только методик противоопухолевого лечения, не связанного с элиминацией подавляющего большинства клеток новообразования, не приводит к его полной элиминации. Трудно поверить, что хирургические методы априорно обеспечивают полное удаление всех клеток злокачественного новообразования из организма даже на ранних стадиях развития патологии. Следовательно, существенным механизмом излечения от опухолей при применении хирургических методов является активация защитных систем самого организма, поскольку трудно представить себе защитные противоопухолевые механизмы, не связанные с иммунной системой. Многие исследователи полагают, что завершение элиминации или подавление клеток новообразования при противоопухолевом лечении осуществляется клетками иммунной системы [3]. Действительно, именно клеточный иммунитет представляет собой совокупность механизмов, наиболее адекватно предназначенных для противоопухолевой борьбы [4]. Имеются даже концепции, характеризующие наиболее позд-

ний в филогенетическом плане клеточный иммунитет как связанный в первую очередь с необходимостью элиминации собственных клеток организма с измененной генетической структурой.

Возвращаясь к раку яичников, следует отметить, что лечение данной нозологии в случае запущенных новообразований в соответствии с современными подходами не может быть осуществлено хирургическим путем по причине обширной диссеминации, а осуществляется путем химиотерапии [1]. По нашему мнению, тем большую роль в терапии могут играть иммунологические методы, обязательно включающие специфическую иммунотерапию [9].

Цель исследования: Провести сравнительную оценку эффективности противоопухолевой химиотерапии, ее сочетания со специфической иммунотерапией и комбинации специфической и адоптивной иммунотерапии в лечении неоперабельных форм рака яичников.

Материалы и методы: Обследованы 105 больных раком яичников, с диагнозом, верифицированным комплексом клинических исследований. Возраст больных от 30 до 70 лет, в возрастной градации 30-49 лет находились 44 женщины, 50 лет и старше – 61 женщина. Все больные имели неоперабельные клинические стадии злокачественных новообразований (III ст. – T3a-бN0M0; IV ст. – T1-3N1M0-1, T4N0-1M0-1). При этом в подгруппу III клинической стадии вошли 56 пациенток (53,3%), IV клинической стадии – 49 (46,7%).

При лечении больных раком яичников в рамках работы были использованы следующие схемы полихимиотерапии (ПХТ): Цисплатин – 20 мг/м^2 – 1-5 день (внутривенно), циклофосфан – 600-750 мг/м^2 – 1 день (внутривенно); Цисплатин – 75 мг/м^2 – 1 день (внутривенно), доцетаксел – 75 мг/м^2 – 1 день (внутривенно); Карбоплатин – 300 мг/м^2 – 1 день (внутривенно), доцетаксел – 75 мг/м^2 – 1 день (внутривенно); Цисплатин – 75 мг/м^2 – 1 день (внутривенно), доцетаксел – 150 мг/м^2 – 1 день (внутривенно).

Схема активной специфической иммунотерапии (СИТ) предусматривала активацию иммунокомпетентных клеток и стимуляцию опухолевым антигеном.

Способ выполнялся следующим образом.

Осуществлялось выделение лейкоцитов из 50 мл нативной венозной крови путем центрифугирования на градиенте фикол-верографин (плотность 1,076). Полученные лейкоциты снимали пипеткой и переносили в пробирку с питательной средой (раствор Хенкса или среда 199), далее – повторно выделяли на аналогичном градиенте плотности. Снятые с градиента плотности лейкоциты ресуспедировали в питательной среде объемом 10 мл. В среду добавляли 10000 МЕ IL-2 (ронколейкин 0,01 мг) и инкубировали в термостате при 37°С в течении 6 часов. Биопсийный материал злокачественного новообразования в объеме 2-3 мл разводили в 10 мл дистиллированной воды и гомогенировали путем центрофугирования на ультрацентрифуге при 10 тыс. g в течение 5 мин, что гарантировало полное разрушение клеточных элементов при сохранении основных белковых антигенных детерминантов. Гомогенат добавляли к лейкоцитам в количестве 1 мл на 5 мл питательной среды с лейкоцитами и инкубировали далее 12 часов.

Далее полученную взвесь лейкоцитов разделяли на порции по 5 мл и выделяли на градиенте фиколверографин, ресуспензировали в питательной среде трижды, окончательно выделяли и вводили в организм реципиента путем внутривенной инъекции.

Адоптивную иммунотерапию (АИТ) осуществляли путем применения комбинации препаратов с различными механизмами действия на иммунную систему, а именно – препарата системной энзимотерапии флогэнзим (Wobe Mugos, Германия) по схеме: 5 таблеток 3 раза в день в течение 3 суток, 4 таблетки 3 раза в день в течение 7 суток и препарата рекомбинантного интерлейкина-2 – ронколейкина («Биотех», Россия) в дозе 200000-250000 МЕ/кг в течение 4 недель через 2 суток внутривенно капельно в 400 мл физиологического раствора или в той же дозе подкожно.

Результаты исследования и их обсуждение.

Данные о степени регрессии первичной опухоли в численном виде у больных раком яичников представлены в таблице 1.

Таблица 1

Степень регрессии первичной опухоли яичников в зависимости от проводимого лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Степень регрессии					
	<25%		25-50%		>50%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
III стадия						
ПХТ, n=19	9	47,4±11,5	6	31,6±10,7	4	21,1±9,4
ПХТ+СИТ, n=16	6	37,5±12,1	5	31,3±11,6	5	31,3±11,6
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	4	22,2±9,8	4	22,2±9,8	10	55,6±11,7*
IV стадия						
ПХТ, n=18	10	55,6±11,7	7	38,9±11,5	1	5,6±5,4
ПХТ+СИТ, n=17	8	47,1±12,1	6	35,3±11,6	3	17,6±9,2
ПХТ+СИТ+АИТ, n=17	6	35,3±11,6	7	41,2±11,9	4	23,5±10,3

Примечание: * - различия с группой ПХТ статистически значимы, p<0,05

При анализе полученных данных была выявлена аналогичная состоянию у больных с РШМ зависимость степени регрессии от проводимого лечения. Так, несмотря на отсутствие достоверных различий, у пациенток с раком яичников III клин. стадии было выявлено уменьшение числа случаев минимальной регрессии первичной опухоли (более чем вдвое – в подгруппе сочетанного применения СИТ и АИТ). Степень регрессии от 25-50% примерно в равном числе случаев наблюдалась при проведении ПХТ и его сочетания с СИТ. В подгруппе ПХТ+СИТ+АИТ частота данной динамики снижалась почти в 1,5 раза. Соответственно в последней группе значительно и достоверно по отношению к традиционной терапии возрастало число случаев со значительным, более, чем 50% уменьшением объема первичной опухоли. Относительная численность данной подгруппы в 2,5 раза превысила таковую при ПХТ.

В группе ПХТ, менее, чем в половине случаев была выявлена частичная регрессия, полной регрессии опухоли не наблюдалось. Более того, в 22,2% отмечалось прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на лечение.

При проведении ПХТ в сочетании с СИТ у 5,9% больных была достигнута полная регрессия первичной опухоли. В совокупности у 64,7% больных имелась та или иная степень регрессии, в остальных 35,3% случаев наблюдалась стабилизация линейных размеров и объема новообразования.

Использование разработанной схемы ПХТ+СИТ+АИТ позволило увеличить число случаев полной регрессии до 17,6%, а динамики к редукции объема опухоли в общем до 82,4%. Так же, как и в предыдущей описанной группе, не было зарегистрировано случаев прогрессирования новообразования.

Весьма значительные различия наблюдались также в структуре больных раком яичников IV ст. по показателю регрессии первичной опухоли в зависимости от проведенной терапии.

Несмотря на то, что при данной стадии развития злокачественного новообразования степень регрессии во всех случаях была меньшей, чем при более ранних стадиях, отмечались различия между группами, достигающие 40% в подгруппе минимальной регрессии между традиционной терапией и ПХТ+СИТ+АИТ, а также трехкратного размера – по численности группы максимальной регрессии опухоли при проведении ПХТ+СИТ и почти четырехкратного – ПХТ+СИТ+АИТ.

Таким образом, дополнительное использование способов лечения, влияющих на состояние специфического иммунитета и неспецифические механизмы иммунной системы, позволило добиться улучшения непосредственных результатов проведения специфической противоопухолевой терапии у больных раком яичников.

Важным критерием эффективности проводимого лечения являлась частота развития рецидивов и поздних метастазов (табл. 2).

Таблица 2

Частота развития рецидивов и поздних метастазов рака яичников III стадии в зависимости от проводимого лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Рецидивы		Поздние метастазы	
	абс.	%	абс.	%
ПХТ, n=19	8	42,1±11,3	3	15,8±8,4
ПХТ+СИТ, n=16	3	18,8±9,8	2	12,5±8,3
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	3	16,7±8,8	2	11,1±7,4

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Отмечалось также недостоверное снижение частоты рецидивов и поздних метастазов у больных раком яичников III клин. стадии. Различия по частоте рецидивов между подгруппами ПХТ и дополнительного применения СИТ и СИТ+АИТ достигали 2,3-2,5 раза. Менее значимыми были различия по частоте развития поздних метастазов.

Для дополнительной объективизации клинической эффективности использованных методов лечения нами был проведен анализ качества жизни обследованных больных с использованием общепринятой в современной онкологии шкалы Карновского (табл. 3).

Таблица 3

Динамика качества жизни по шкале Карновского у больных раком яичников в зависимости от проводимого лечения (через 6 мес.)

Группа больных в зависимости от лечения	-20 б		-10 б		0		+10 б		+20 б		+30 б	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
III стадия												
ПХТ, n=19	0	0	6	31,6±10,7	7	36,8±11,1	4	21,1±9,4	1	5,3±5,1	1	5,3±5,1
ПХТ+СИТ, n=16	1	6,3±6,1	3	18,8±9,8	5	31,3±11,6	4	25,0±10,8	2	12,5±8,3	1	6,3±6,1
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	0	0	2	11,1±7,4	6	33,3±11,1	5	27,8±10,6	3	16,7±8,8	2	11,1±7,4
IV стадия												
	-20 б		-10 б		0		+10 б		+20 б			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ПХТ, n=18	3	16,7±8,8	4	22,2±9,5	6	33,3±10,8	5	27,8±10,3	0	0		
ПХТ+СИТ, n=17	0	0	2	11,8±8,1	8	47,1±12,5	5	29,4±11,4	2	11,8±8,1		
ПХТ+СИТ+АИТ, n=17	0	0	1	5,9±5,5	7	41,2±11,6	6	35,3±11,3	3	17,6±9,0		

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Как видно из представленных данных, не было выявлено существенных различий по частоте случаев с той или иной динамикой показателей шкалы Карновского, кроме снижения общего числа пациенток с уменьшением показателя в обеих группах проведения СИТ относительно ПХТ, увеличения совокупной частоты повышения показателя с 31,6% в группе ПХТ до 63,6% – в группе ПХТ+СИТ+АИТ ($p<0,05$).

Статистически не значимое снижение значения показателя по шкале Карновского было выявлено через 6 месяцев после первичного обследования у 7 пациенток с раком яичников IV клинической стадии (38,9%). В небольшом числе случаев у пациенток данной группы наблюдалось повышение показателя, не превышающее 10 баллов (27,8%). Уменьшение качества жизни отмечалось только в единичных случаях в обеих подгруппах проведения СИТ. Большинство исследованных случаев соответствовало отсутствию изменений показателя по шкале Карновского. В то же время, имелось существенное превышение числа случаев с улучшением показателя над уровнем группы ПХТ.

В таблице 4 представлены данные о трехлетней выживаемости обследованных больных по группам в зависимости от стадии и проведенного лечения.

Таблица 4

Сравнительный анализ трехлетней выживаемости больных обследованных групп в зависимости от проведенного лечения

Группа больных в зависимости от лечения	Число больных	%
Рак яичников, III ст.		
ПХТ, n=19	12	63,2±11,1
ПХТ+СИТ, n=16	13	81,3±9,8
ПХТ+СИТ+АИТ, n=18	16	88,9±7,4
Рак яичников, IV ст.		
ПХТ, n=18	7	38,9±11,5
ПХТ+СИТ, n=17	12	70,6±11,1
ПХТ+СИТ+АИТ, n=17	13	76,5±10,3

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Анализ трехлетней выживаемости показал наличие определенных различий в группах с различными способами терапии. Однако они не достигали статистической значимости, что было связано с относительно небольшим числом обследованных больных, повергавшихся трехлетнему клиническому наблюдению.

Наблюдалось только умеренное превышение показателей 3-летней выживаемости в группе пациенток с раком яичников III стадии (между группами ПХТ и ПХТ+СИТ RR=1,29, $p>0,05$; ПХТ и ПХТ+СИТ+АИТ RR=1,41, $p>0,05$). Низкой выживаемостью характеризовались больные раком яичников IV ст. Их 3-летняя выживаемость в группе ПХТ без СИТ и АИТ составила только 38,9%. При применении разработанных способов лечения (ПХТ+СИТ и ПХТ+СИТ+АИТ) 3-летняя выживаемость увеличилась относительно этого показателя – RR=1,81 ($p>0,05$) и RR=1,97 соответственно ($p<0,05$).

Заключение. Теоретические предпосылки к совершенствованию специфической иммунотерапии злокачественных новообразований путем активации клеточных противоопухолевых механизмов до настоящего времени не находили практического воплощения. Специфическая иммунотерапия осуществляется в клинической практике изолированно, а также имеются данные о позитивных результатах проводимой иммунотерапии. В то же время сочетание двух данных подходов, а также использование комбинированных вариантов иммунотерапии, оказывающих влияние на различные механизмы системы иммунитета, имеет неоспоримое преимущество над каждым из изолированных методов. Полученные нами в отдельном клиническом исследовании иммунологические данные и результаты лечения больных раком яичников подтверждают это положение и могут служить основанием для дальнейших разработок в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 32-37.
2. Borghaei H., Smith M.R., Campbell K.S. Immunotherapy of cancer // Eur. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 625 (1-3). – P. 41-54.
3. Chekmasova A.A., Brentjens R.J. Adoptive T cell immunotherapy strategies for the treatment of patients with ovarian cancer // Discov. Med. – 2010. – Vol. 9 (44). – P. 62-70.
4. Corthay A., Lorvik K.B., Bogen B. Is secretion of tumour-specific antigen important for cancer eradication by CD4(+) T cells? - Implications for cancer immunotherapy by adoptive T cell transfer // Scand. J. Immunol. – 2011. – Vol. 73 (6). – P. 527-530.
5. Jayde V., White K., Blomfield P. Symptoms and diagnostic delay in ovarian cancer: a summary of the literature // Contemp Nurse. – 2009-2010. – Vol. 34 (1). – P. 55-65.
6. Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2010. – Vol. 19 (8). – P. 1893-1907.
7. Parkin D.M., Fernandez L.M. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer // Breast J. – 2006. – Vol. 12, Suppl 1. – P. S70- S80.
8. Prun I., Mogos D., Prun M. [et al.]. Ovarian cancer – diagnostic dilemmas and unusual therapeutic response // Chirurgia (Bucur). – 2004. – Vol. 99 (3). – P. 137-142.
9. Su J.H., Wu A., Scotney E. [et al.]. Immunotherapy for cervical cancer: Research status and clinical potential // BioDrugs. – 2010. – Vol. 24 (2). – P. 109-129.
10. Tempany C.M., Zou K.H., Silverman S.G. [et al.]. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities – report from the Radiological Diagnostic Oncology Group // Radiology. – 2000. – Vol. 215 (3). – P.761-767.
11. Umansky V., Malyguine A., Shurin M. New perspectives in cancer immunotherapy and immunomonitoring // Future Oncol. – 2009. – Vol. 5 (7). – P. 941-944.

Манамбаева Зухра Алпысбаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии, «Государственный медицинский университет», Республика Казахстан, 014700, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103, тел. (+7222) 56-08-29, e-mail: z_tanatova@mail.ru

Кенбаева Динара Кумаровна, кандидат медицинских наук, заведующая гинекологическим отделением «Городской онкологический диспансер», Республика Казахстан, 010000, г. Астана, проспект Шакарима Кудайбердиева 24/1, к. 116, тел. (+7172) 54-20-30, e-mail: dikenb@mail.ru

Макишев Абай Каиргожинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии АО «Медицинский университет «Астана», Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Бейбитшилик 53, тел. (+7172) 54-92-74.

УДК 616.24 – 002.5+615.23

© Т.В. Мякишева, В.Ю. Мишин, 2011

Т.В. Мякишева[1], В.Ю. Мишин[2]

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ОСНОВНЫМ И РЕЗЕРВНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

[1]ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России

Проведен сравнительный анализ особенностей течения туберкулеза легких при лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий (МБТ) к основным и резервным противотуберкулезным препаратам у 108 пациентов 18-34 лет, проходивших

лечение в противотуберкулезном диспансере. ЛУ к сочетанию основных и резервных препаратов у молодых людей чаще регистрируется в возрасте 25-34 лет. Большинство случаев туберкулеза с ЛУ МБТ, вне зависимости от характера ЛУ, выявляется при обращении за медицинской помощью. Туберкулез с ЛУ к основным и резервным препаратам протекает тяжелее, достоверно чаще регистрируются фебрильная температура и одышка, формируются каверны, регистрируется отрицательная клинико-рентгенологическая динамика, что служит поводом для коррекции химиотерапии.

Ключевые слова: *туберкулез легких, лекарственная устойчивость, основные и резервные противотуберкулезные препараты, молодой возраст.*

T.V. Myakisheva, V.Yu. Mishin

THE CLINICAL MANIFESTATIONS AND THE COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH RESISTANCE TO BASIC AND RESERVED ANTITUBERCULAR DRUGS IN PATIENTS OF YOUNG AGE

The comparative analysis of pulmonary tuberculosis course in MBT drug resistance to the basic and reserved antitubercular drugs in 108 patients of 18-34 age was carried out. These patients were treated in the TB dispensary. Drug resistance to combination of the basic and reserved drugs in young patients was more often registered at the age of 25-34. Most of TB cases with MBT resistance were revealed on admission. TB course with drug resistance to the basic and reserved drug was more severe; febrile temperature and breathlessness were more often to be registered, caverns to be formed, negative clinical-roentgenologic dynamics was registered, all these facts proved to correct chemotherapy.

Key words: *pulmonary tuberculosis, drug resistance, basic and reserved antitubercular drugs, young age.*

Изучение влияния лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) на клинические проявления и течение туберкулеза легких имеет большое значение, так как больные с наличием лекарственной устойчивости (ЛУ) являются важной составляющей современного резервуара туберкулезной инфекции. Особенно актуальной становится эта проблема при ЛУ не только к основным, но и к резервным противотуберкулезным препаратам (ПТП), так как пациенты не только представляют большую эпидемическую опасность, но и их терапия требует больших финансовых затрат [3, 5, 6, 8]. В связи увеличением заболеваемости туберкулезом лиц молодого возраста и ежегодным ростом распространенности ЛУ МБТ в Российской Федерации необходимо знать характерные анамнестические, клинические и рентгенологические признаки данной патологии для ее своевременного выявления и лечения [1, 2, 4, 7].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей течения впервые выявленного туберкулеза легких в молодом возрасте при ЛУ МБТ к основным и резервным ПТП в сравнении с наличием устойчивости только к основным препаратам.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 108 пациентов 18-34 лет, страдающих ЛУ туберкулезом легких и проходивших стационарное лечение в противотуберкулезном диспансере. Всем пациентам в период госпитализации было проведено общее клинико-рентгенологическое обследование, включающее определение степени бактериовыделения и наличия ЛУ МБТ. Основным критерием отбора пациентов для исследования было наличие ЛУ МБТ по результатам посева. Обработка статистического материала проводилась с определением критерия Стьюдента (t) и достоверности различий (p). Обследуемых мы разделили на две группы: с ЛУ МБТ только к основным ПТП (I группа - 67 человек) и с ЛУ МБТ к основным и резервным ПТП (II группа – 41 человек). К основным ПТП относятся изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, к резервным – канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, протионамид, ПАСК, фторхинолоны.

Результаты исследования. При анализе возрастного и полового состава пациентов (табл. 1) было установлено, что во всех исследуемых группах преобладали лица 25-34 лет, однако их процент во II группе достоверно выше, чем в I группе: 90,2% (37 человек) против 65,7% (44 человека), $p<0,005$, $t=3,3$. Основную часть исследуемых в обеих группах составили мужчины, хотя их количество во II группе оказалось больше, чем в I группе: 33 (80,5%) и 38 (56,7%) пациентов соответственно, $p<0,05$, $t=2,7$.

Структура клинических форм туберкулеза легких оказалась в группах примерно одинаковой: преобладали инфильтративный и диссеминированный туберкулез, меньший процент составили казеозная пневмония, фиброзно-кавернозный туберкулез и туберкулемы (табл. 1). То есть в целом наблюдались распространенные клинические формы туберкулеза легких, имеющие наклонность к прогрессированию и деструкции.

Таблица 1

Частота распределения больных по возрастно-половому составу и клиническим формам туберкулеза в наблюдаемых группах (%)

Критерии сравнения по группам		I группа	II группа	Достоверность p, t
Возраст	18-24 года	34,3±5,8	9,8±34,4	p<0,001; t=4,3
	25-34 года	65,7±5,8	90,2±4,6	p<0,005; t=3,3
Пол	муж.	56,7±6,0	80,5±6,2	p<0,05; t=2,7
	жен.	43,3±6,0	19,5±6,2	p<0,05; t=2,7
Клинические формы туберкулеза легких	инфильтративный	46,3±6,1	51,2±7,8	p>0,05; t=0,5
	казеозная пневмония	10,4±3,7	7,3±4,1	p>0,05; t=0,6
	диссеминированный	31,3±5,7	22,0±6,5	p>0,05; t=1,1
	фиброзно-кавернозный	7,5±3,2	14,6±5,5	p>0,05; t=1,1
	туберкулема	4,5±2,5	4,9±3,4	p>0,05; t=0,1

Проанализировав данные анамнеза, мы установили некоторые социальные и эпидемиологические особенности обеих исследуемых групп (табл. 2). В большинстве случаев туберкулез легких был выявлен при обращении пациентов за медицинской помощью, контакт их с больными туберкулезом был установлен только у 1/4, около половины всех пациентов проходили профилактический флюорографический осмотр более 5 лет назад или не проходили вообще.

Таблица 2

Сравнительная характеристика частоты встречаемости социально-эпидемиологических критериев исследуемых групп (%)

Критерии сравнения по группам		I группа	II группа	Достоверность p, t
Выявлено	по обращаемости	47,8±6,1	65,9±7,4	p>0,05; t=1,9
	при проф. осмотре	43,3±6,1	26,8±6,9	p>0,05; t=1,8
	обследование по контакту	8,9±3,5	7,3±4,0	p>0,05; t=0,3
Тубконтакт	есть	25,4±5,3	19,5±6,2	p>0,05; t=0,7
	нет	74,6±5,3	80,5±6,2	p>0,05; t=0,7
Предыдущая флюорография	1-2 года назад	35,8±5,9	31,7±7,3	p>0,05; t=0,4
	3-5 лет назад	16,4±4,5	14,6±5,5	p>0,05; t=0,3
	более 5 лет назад	47,8±6,1	53,7±7,8	p>0,05; t=0,6

Таким образом, статистически достоверного различия в специальном анамнезе пациентов I и II групп зарегистрировано не было. Однако можно отметить, что во II группе чаще, чем в I пациенты не обследовались флюорографически более 5 лет, а заболевание выявлялось при обращении за медицинской помощью.

При анализе вредных привычек было установлено, что наиболее распространенным явилось сочетание курения и злоупотребления алкоголем, в большей степени во II группе – 26 (63,4%) случаев против 23 (34,3%), p<0,005, t=3,1. По частоте других вредных привычек достоверного различия между исследуемыми группами отмечено не было: курили в I и II группах соответственно 15 (22,4%) и 4 (9,8%) пациента, злоупотребляли алкоголем 8 (12%) и 2 (4,9%), сочетание алкоголизма, курения и наркомании выявлено у 1 (1,5%) пациента I группы и у 2 (4,9%) II группы. Отсутствие вредных привычек чаще зарегистрировано в I группе: 20 (30%) больных против 7 (17,1%) во II группе (p>0,05).

Сопутствующая патология, снижающая общую и специфическую резистентность организма к МБТ, установлена у обследуемых с одинаковой частотой: в 56 (83,6%) случаев в I группе и в 36 (87,8%) случаев во II группе. Наиболее часто в обеих группах встречалась патология желудочно-кишечного тракта – у 19 (46,3%) и 19 (28,4%), дыхательной – у 13 (31,7%) и 15 (22,4%), сердечно-сосудистой систем – у 10 (24,4%) и 7 (10,4%), а также центральной нервной системы – у 5 (12,2%) и 9 (13,4%), мочеполовой системы – у 7 (17,1) и 8 (12,0%), органов зрения – у 3 (7,3%) и 9 (13,4%), ЛОР-органов – у 1 (2,4%) и 7 (10,4%), заболевания, передающиеся половым путем – у 3 (7,3%) и 2 (3,0%) пациентов. Сопутствующая патология отсутствовала у 5 (12,2%) и 11 (16,4%) больных. Таким образом, любая форма туберкулеза легких, вызванного ЛУ МБТ, как правило, протекала на фоне той или иной сопутствующей патологии.

При анализе клинических проявлений заболевания у пациентов II группы чаще, чем в I, отмечалось тяжелое состояние – в 9 (22%) против 6 (9%), фебрильная лихорадка – в 33 (80,5%) против 31 (46,3%, p<0,001, t=3,9), одышка в покое и при нагрузке – в 32 (78%) против 34 (50,7%, p<0,005, t=3,1). С другой стороны, у пациентов с ЛУ только к основным противотуберкулезным препаратам чаще отмечалась субфебрильная температура – у 22 (32,8%) против 6 (14,6%, p<0,05, t=2,3). Один из наиболее патогномоничных симптомов туберкулеза легких – кашель – был зарегистрирован с высокой частотой в обеих группах, преимущественно продуктивный – у 51 (76,1%) пациентов I группы и у 32 (78%) пациентов II группы, реже сухой – у 8 (12%) пациентов I группы и у 5 (12,2%) пациентов II группы.

Результаты физикального обследования пациентов I и II групп были сходными. Везикулярное дыхание определялось у 46,2% больных I группы и у 41,4% – II группы, но при ЛУ МБТ к основным и резервным препаратам чаще выслушивалось бронхиальное (9,8% против 6,0%) и ослабленное везикулярное дыхание (48,8% против 47,8% соответственно), p>0,05. Несмотря на отсутствие хрипов у большинства обследуемых обеих групп (62,7% и 56,1% в I и II группах), что является характерным для туберкулеза легких, во II группе чаще регистрировались как сухие (26,8% против 16,3%), так и влажные хрипы (12,2% против 9,0% соответственно), p>0,05.

Оценивая характер патологического процесса по данным рентгенологического исследования, мы установили, что протяженность процесса в исследуемых группах была приблизительно одинаковой (табл. 3). Однако были зарегистрированы достоверные различия в степени выраженности деструкции легочной ткани: каверны чаще отмечались у пациентов, имеющих ЛУ к основным и резервным противотуберкулезным препаратам (73,2% против 44,8%, p<0,005, t=3,1), в то время как в группе пациентов с ЛУ к основным противотуберкулезным препаратам преобладало наличие только участков распада (49,3% против 24%, p<0,05, t=2,8).

Таблица 3

Частота встречаемости патологического процесса по данным рентгенологического исследования в группах сравнения (%)

Критерии сравнения по группам		I группа	II группа	Достоверность p, t
Односторонне поражение	1-2 сегмента	29,9±5,6	21,9±6,5	p>0,05; t=0,9
	доля	22,4±7,7	29,3±7,1	p>0,05; t=0,8
	более доли	10,4±3,7	4,9±3,4	p>0,05; t=1,1
Двухстороннее поражение	2 сегмента	0	2,4±2,4	p>0,05; t=1,0
	3-5 сегментов	4,5±2,5	9,8±4,6	p>0,05; t=1,0
	более 5 сегментов	32,8±5,7	31,7±7,3	p>0,05; t=0,1
Распад легочной ткани	нет	5,9±2,9	2,4±2,4	p>0,05; t=0,9
	участки деструкции	49,3±6,1	24,0±6,7	p<0,05; t=2,8
	каверна	44,8±6,1	73,6±6,9	p<0,005; t=3,1

При оценке лабораторных данных мы установили, что у всех пациентов имели место те или иные отклонения от нормы в общем анализе крови. Анемия регистрировалась в 28 (41,8%) случаях в I группе и 19 (46,3%) во II группе, умеренный лейкоцитоз (до 12 тыс.) – 16 (23,9%) в I и 16 (39%) во II, выраженный (более 12 тыс.) – 12 (17,9%) в I и 9 (22%) во II, лейкопения выявлена у 3 (4,5%) пациентов I группы и 1 (2,4%) – во II группе. Нормальное число лейкоцитов отмечено чаще у пациентов I группы - 36 (53,7%) против 15 (36,6%). Увеличение СОЭ свыше 40 мм/час установлено у пациентов I и II группы соответственно в 31 (46,3%) и 23 (56,1%) случаях, от 26 до 40 мм/час – в 14 (20,9%) и 7 (17,1%), от 15 до 25 мм/час – в 16 (23,9%) и 6 (14,6%) случаях.

В большинстве наблюдений как в I, так и во II группе течение туберкулеза легких сопровождалось осложнениями. Следует отметить, что осложнения несколько чаще регистрировались у пациентов с ЛУ к основным и резервным ПТП –8 (19,5%) случаев против 15 (22,4%) случаев в I группе. Дыхательная недостаточность имела место в 46 (68,7%) и 21 (51,2%) случаях, анемия тяжелой степени в 7 (10,4%) и 7 (17,1%), кровохарканье в 7 (10,4%) и 6 (14,6%), спонтанный пневмоторакс в 2 (3%) и 3 (7,3%), легочно-сердечная недостаточность в 4 (6%) и 2 (4,9%), почечная недостаточность в 6 (9%) и 6 (14,6%), токсическая нефропатия в 4 (6%) и 2 (4,9%) случаях в I и II группах соответственно. Сочетание туберкулеза легких с внелегочной локализацией процесса (плеврит, туберкулез бронхов, гортани, глотки, уха, кишечника) имело место в 11 (16,5%) случаях в группе с ЛУ к основным ПТП и в 8 (19,5%) – в группе с ЛУ к основным и резервным ПТП.

При анализе динамики клинической картины в интенсивную фазу химиотерапии на стационарном этапе лечения у большинства пациентов обеих групп было достигнуто улучшение (уменьшение или снятие симптомов интоксикации, кашля, одышки и физикальной симптоматики): у 47 (70,1%) пациентов I группы и у 29 (70,7%) пациентов II группы (p>0,05). У пациентов с ЛУ МБТ к основным ПТП клиническая картина достоверно чаще сохранялась без динамики - в 17 (25,4%) и 4 (9,8%) случаях соответственно (p<0,05, t=2,2), а у пациентов с ЛУ МБТ к основным и резервным препаратам достоверно чаще регистрировалась отрицательная клиническая динамика – в 3 (4,5%) и 8 (19,5%) случаях соответственно (p<0,05,t=2,2).

Аналогичные результаты прослеживаются при контроле общего анализа крови в группах сравнения, однако статистически достоверного различия не зарегистрировано: положительная динамика в виде нормализации лейкоцитов и СОЭ чаще отмечалась в I группе – 41 (61,2%), реже – во II группе – 22 (53,7%), p>0,05, t=0,9. Напротив, отрицательная динамика чаще выявлялась у пациентов II группы – 9 (21,9%) против 9 (13,4%) в I группе, p>0,05, t=1,1.

Особенно важным критерием оценки эффективности терапии, имеющим также существенное эпидемиологическое значение, является достижение абациллирования по результатам бактериоскопического и бактериологического исследования мокроты. Наличие лекарственной устойчивости МБТ как к основным, так и к резервным ПТП значительно затрудняло лечение и ухудшало показатели абациллирования. Прекращение бактериовыделения методом посева достигнуто в I группе у 16 (23,9%) и во II группе у 10 (24,4%) пациентов (p>0,05), а методом бактериоскопии в I группе у 34 (50,7%) и во II группе у 23 (56,1%) пациентов (p>0,05). Таким образом, абациллирование разными методами, которое является одной из основных задач стационарного этапа лечения, достигнуто у 25 (74,6%) пациентов с ЛУ МБТ к основным и у 33 (80,5%) к основным и резервным ПТП, p>0,05, t=0,7.

Анализ рентгенологической динамики процесса достоверного различия в группах сравнения не показал. Наиболее часто в результате терапии отмечалось рассасывание инфильтрации и очагов (44,8 и 41,5% в I и II группе), значительно реже оно сопровождалось уменьшением и закрытием полостей распада (19,4 и 7,3% соответственно), прооперировано было 3,0 и 9,8% соответственно, примерно в четверти всех случаев динамики не было (22,4 и 24,4%), и сравнительно редко во всех группах имела место отрицательная динамика (10,4 и 17,0%), p>0,05.

Наличие лекарственной устойчивости значительно затрудняет лечение пациентов и закономерно влияет на выбор режима химиотерапии и конкретных противотуберкулезных препаратов. Мы решили изучить выбор режима лечения и проведение его коррекции на примере пациентов исследуемых групп. Оказалось, что первый

режим химиотерапии (применение четырех основных ПТП) использовался у большинства пациентов всех групп, причем достоверно чаще при ЛУ к основным препаратам: в 42 (62,7%) случаях в I группе и 27 (65,9%) во II группе. Второй Б режим (сочетание применения основных и резервных ПТП) достоверно чаще был выбран в качестве исходного у пациентов I группы: 13 (19,4%) случаев против 6 (14,6%) во II группе. Другие режимы химиотерапии применялись в одинаково небольшом проценте случаев.

Однако далеко не во всех случаях удавалось придерживаться изначально выбранной лечебной тактики. При отсутствии положительной клинико-рентгенологической динамики, развитии неустранимых побочных реакций, а также при получении данных о ЛУ МБТ по посеву проводилась коррекция химиотерапии. При анализе причин коррекции терапии оказалось, что неудовлетворительная клинико-рентгенологическая динамика достоверно чаще являлась поводом для смены химиотерапии во II группе (39,0 против 7,5%, $p<0,001$, $t=4,4$), то есть назначенный режим химиотерапии не мог преодолеть имеющуюся у пациентов этой группы лекарственную резистентность. Побочные реакции на ПТП имели место в 46,3 и 41,5% случаев в обеих группах, причем частота неустранимых из них, требующих смены ПТП, достоверно не отличалась – 16,4 и 9,8% соответственно, $p>0,05$, $t=1,0$. Не нуждались в коррекции химиотерапии 16,4% пациентов I группы и 4,9% II группы, $p>0,05$, $t=2,0$. Примерно в половине случаев у больных I и II групп коррекция проводилась по результатам посева (59,7 и 46,3% соответственно, $p>0,05$, $t=1,4$), то есть, только после бактериологического подтверждения ЛУ, что указывает на необходимость широкого внедрения в практическое здравоохранение экспресс-методов определения лекарственной чувствительности.

Выводы.

1. Лекарственная устойчивость к основным ПТП в сочетании с резервными у молодых пациентов чаще регистрируется в возрасте 25-34 лет, а только к основным – в возрасте 18-24 лет.
2. Вид формирующейся клинической формы туберкулеза не зависит от того, к каким препаратам имеет место ЛУ.
3. Большинство случаев туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ, вне зависимости от характера ЛУ, выявляется при обращении за медицинской помощью, но у пациентов с ЛУ к основным и резервным ПТП заболевание протекает тяжелее, в частности, достоверно чаще регистрируются фебрильная температура и одышка.
4. Рентгенологические проявления туберкулезного процесса у пациентов с ЛУ к основным и резервным ПТП более выражены: чаще формируются каверны, в то время как у пациентов с ЛУ только к основным ПТП преобладают участки деструкции в легочной ткани.
5. В ходе лечения отрицательная клинико-рентгенологическая динамика чаще имеет место у пациентов с ЛУ к основным ПТП в сочетании с резервными, что служит поводом для коррекции химиотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дейкина О.Н., Мишин В.Ю., Демихова О.В. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внебольничной пневмонии // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 39-42.
2. Маркелов Ю.М., Дородная И.А. Лекарственно-устойчивый туберкулез в республике Карелия // Пробл. туб. – 2007. – № 7. – С. 8-10.
3. Мишин В.Ю., Казенный Б.Я., Хорошутина В.В. Эффективность химиотерапии у больных с осложненным течением впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2004. – № 6. – С. 17-19.
4. Мишин В.Ю., Назарова Н.В., Кононец А.С.[и др.]. Течение и эффективность лечения инфильтративного туберкулеза легких // Пробл. туб. – 2006. – № 10. – С. 7-12.
5. Мишин В.Ю., Пунга В.В., Белоусов Ю.Б. [и др.]. Клинико-экономическая оценка лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких // Качественная клиническая практика. – 2004. – № 3. – С. 1-12.
6. Тунгусова О.С., Низовцева Н.И., Тоичкина Т.В. [и др.]. Влияние лекарственной устойчивости возбудителя на результаты лечения туберкулеза легких в Архангельской области // Пробл. туб. – 2005. – № 12. – С. 38-43.
7. Худушина Т.А., Волошина Е.П., Адамович Н.В. [и др.]. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2005. – № 9. – С. 37-39.
8. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 г. – Воронеж: ВГПУ, 2007. – 150 с.

Мякишева Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28, тел. (4812) 27-18-09, тел. 9-910-713-12-04, e-mail: tatya-myakisheva@yandex.ru

Мишин Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России, г. Москва

УДК 616.8-007-053.1
© И.В. Сопрунова, В.В. Белопасов, Н.В. Ткачева, Ж.М. Цоцонава, О.К. Русанова, 2011

И.В. Сопрунова[1], В.В. Белопасов[2], Н.В. Ткачева[2], Ж.М. Цоцонава[2], О.К. Русанова[1]

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]МУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», г. Астрахань
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Впервые в Астраханской области проведено исследование по изучению распространенности врожденных пороков развития ЦНС в группе живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов. Период изучения составил 11 лет. В результате проведенного исследования выявлено, что частота врожденных пороков развития ЦНС составила 3,0 на 1000 рождений. Частота врожденных пороков развития ЦНС в Астраханской области сопоставима с данными Российского и Европейского регистра. Полученные данные позволяют прогнозировать уровень врожденных пороков развития, планировать мероприятия по их профилактике.
Ключевые слова: *новорожденный, плод, Астраханская область, врожденные пороки развития ЦНС.*

I.V. Soprunova, V.V. Belopasov, N.V. Tkacheva, J.M. Scosconava, O.K. Rusanova

THE DISTRIBUTION OF CONGENITAL CENTRAL VERVOUS SYSTEM FAILURE ON THE TERRITORY OF THE ASTRAKHANIAN REGION

The frequency and the spread of congenital anomalies of CNS were studied in the Astrakhanian region for the first time. This research was done in new-born infants, in stillborns and eliminated fetuses. The analysis took 11 years period. The research result of the frequency was 3.0 in 1000 deliveries. In the Astrakhanian region the frequency of congenital anomalies of CNS can be compared with Russian and European register statistics. According to the result the level of congenital anomalies of CNS can be prognosticated to the first and the second preventive measures.
Key words: *new-born infants, fetus, the Astrakhanian region, congenital anomalies of CNS.*

Проблема врожденных пороков развития (ВПР) у детей остается одной из актуальных в педиатрии. ВПР стабильно занимают второе место в структуре перинатальной и младенческой смертности после «отдельных состояний перинатального периода», их доля составляет 20,6 и 20,0% соответственно [1, 6, 7].

По данным В.И. Кулакова и соавторов, использование системы региональных перинатальных центров (РПЦ) в Европе привело к снижению перинатальной и ранней неонатальной смертности до 10‰ и 6‰ соответственно, в Московском РПЦ этот показатель снизился в 2,5 раза, в слаборазвитых странах, не имеющих РПЦ, остается на высоком уровне (52‰ и 32‰ соответственно) [8].

Показатели перинатальной и младенческой смертности по данным Министерства здравоохранения Астраханской области представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Показатели перинатальной смертности

Территория	Перинатальная смертность (умершие в перинатальном периоде и мертворожденные на 1000 родившиеся живыми и мертвыми)					В том числе ранняя неонатальная смертность (0-6 дней)				
	2005	2006	2007	2008	2009	2005	2006	2007	2008	2009
Астраханская область	12,7	11,4	9,8	7,6	9,0	4,8	4,7	3,7	2,9	3,0
Российская федерация	10,2	9,6	9,1	8,3	7,8	4,5	4,2	3,8	3,3	3,1
Южный федеральный округ	10,9	10,7	10,4	9,3	9,1	5,9	6,3	5,7	5,2	4,8

Таблица 2

Показатели младенческой смертности

Территория	Младенческая смертность (на 1000 родившихся живыми)				
	2005	2006	2007	2008	2009
Астраханская область	13,1	10,7	9,8	8,4	8,2
Российская федерация	11,0	10,2	9,4	8,5	8,1
Южный федеральный округ	12,2	12,6	11,7	10,7	10,3

Осуществляемый в последние годы мониторинг ВПР на территории Российской Федерации, в том числе в Астраханской области, дает возможность иметь представление о частоте, нозологическом спектре врожденной патологии у детей [4].

Учитывая отрицательное влияние загрязнения окружающей среды и условий производства на возникновение ВПР, неблагоприятную экологическую обстановку в нашем регионе назрела необходимость статистического учета всех случаев ВПР (у родившихся детей, мертворожденных и элиминированных плодов с ВПР). Учет ВПР только у новорожденных без элиминированных плодов с ВПР и мертворожденных искусственно занижает популяционные частоты пороков, не позволяет оценить эпидемиологическую ситуацию в области и планировать мероприятия, направленные на профилактику ВПР у детей [4, 11].

Целью нашего исследования было определить распространенность ВПР центральной нервной системы (ЦНС), их структуру, динамику по годам, выявить районы области с повышенной частотой ВПР, оценить эффективность профилактических мер, в том числе пренатальной службы.

Материалы и методы. Объектами исследования были новорожденные дети, мертворожденные и плоды с врожденными пороками развития ЦНС от женщин, которые постоянно проживали в Астраханской области.

Для анализа выбраны следующие формы: анэнцефалия, инионцефалия, голопрозэнцефалия, спинномозговая и черепномозговая грыжи (СМГ, ЧМГ), аномалия Арнольда-Киари II тип (ААК), аномалия Денди-Уокера (АДУ), врожденная гидроцефалия, микроцефалия, аномалия развития мозолистого тела (АМТ), корковые дисгенезии, всего 406 случаев за период 2000-2010 гг. Данный выбор охватил весь основной спектр пороков ЦНС, как с относительно легким клиническим проявлением пороков на основе осмотра плода, мертворожденного и новорожденного, так и сложно диагностируемые пороки, для выявления которых необходимы методы нейровизуализации: нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ), магниторезонансная томография (МРТ).

В основу региональной системы мониторинга заложена оценка информации, полученной из всех детских ЛПУ (родильные дома, стационары, детские поликлиники и прозектуры г. Астрахани и Астраханской области), а также извещений о выявленных в них ВПР. При постановке диагноза использована международная классификация 10 пересмотра (МКБ-10, Q 00 – Q 99).

Пренатальная диагностика (ПД) включала ультразвуковое исследование плода, проводимое на аппаратах «ALOKA SSD-630», «ALOKA SSD-4000», «ALOKA SSD-3500», «PHILLIPS HD 11 XE» конвексным и трансвагинальным датчиком 5 МГц на 12, 22, 32 неделях беременности. По медицинским показаниям беременным женщинам назначалась инвазивная диагностика для хромосомного анализа плода – хорионцентез или кордоцентез. На основании результатов исследования коллегиально принималось решение о прерывании беременности. Верификация пренатального диагноза осуществлялась в патологоанатомическом бюро совместно с врачом-генетиком. У родившихся детей для объективной оценки состояния органов и систем использовали: НСГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, сердца аппаратами «ALOKA SSD-650, 25, 4000, 900» и МРТ (фирма Siemens Magnetom Impact 1T, ФРГ).

Популяционная частота ВПР рассчитывалась как отношение числа живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов с пороками развития к общему числу живо- и мертворожденных на 1000 рождений.

Результаты и обсуждение. За 11 лет в Астраханской области родилось 137405 детей, выявлено 406 случаев ВПР ЦНС (живорожденных – 207 детей, элиминированных плодов, выявленных в ходе пренатальной диагностики – 179, мертворожденных – 20). На основании полученных данных была проведена оценка частоты ВПР ЦНС, она составила 3,0 на 1000 рождений, что сопоставимо с данными Российского регистра ВПР [4, 7, 11].

В структуре врожденных пороков общей группы преобладали следующие формы: гидроцефалия – 17,3%, ААК – 13,8%, АДУ и АМТ – по 12,7%, СМГ – 12,4 %, голопрозэнцефалия – 11,2%, анэнцефалия – 10,7%. К редкой патологии отнесены ЧМГ – 3,7%, корковые дисгенезии – 3,5%, микроцефалия – 1,2%, инионцефалия – 0,9%. Сходные данные получены при анализе ВПР ЦНС в Свердловской области (табл. 4).

Распространенность ВПР ЦНС в Астраханской области также сопоставима с данными Европейского регистра [7], что отражено в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная оценка частоты ВПР ЦНС строгого учета по данным Астраханской области и Европейского регистра (на 1000 рождений)

Нозологическая форма	Собственные данные	Данные Европейского регистра
Анэнцефалия	0,34	0,08-1,08
Спинномозговая грыжа	0,39	0,18-1,05
ЧМГ	0,10	0,03-0,32
Гидроцефалия	0,53	0,21-0,85

Таблица 4

Нозологический спектр ВПР ЦНС в Астраханской и Свердловской областях

ВПР ЦНС	Астраханская область		Свердловская область	
Нозологическая форма ВПР ЦНС (код МКБ-10)	на 1000 рождений	Популяционная частота	на 1000 рождений	Популяционная частота
Анэнцефалия (Q000)	0,34	1:2938	0,53	1:1892
СМГ (Q05)	0,39	1:2550	0,54	1:1891
ЧМГ(Q01)	0,10	1:9655	0,14	1:7042
Гидроцефалия (Q030,038,039)	0,53	1:1877	1,02	1:983
Микроцефалия (Q02)	0,05	1:19310	0,09	1:11522
С. Арнольда-Киари (Q070)	0,41	1:2414	0,29	1:3426
С. Денди-Уокера (Q031), вариант АДУ	0,36	1:2816	0,05	1:18107
Голопрозэнцефалия (Q042)	0,29	1:3379	0,07	1:12674
Инионцефалия (Q002)	0,02	1:45056	0,04	1:25350
Аномалии мозолистого тела (Q040)	0,38	1:2599	0,32	1:3169
Корковые дисгенезии (Q043)	0,11	1:9011	-	-

Таким образом, Астраханская область не относится к территориям с высокими частотами ВПР ЦНС.

В диаграмме (рис. 1) отражено распределение частот всех пороков ЦНС по годам и временной тренд, который имеет тенденцию к снижению, не исключено, что это связано с использованием фолиевой кислоты женщинами во время беременности [14].

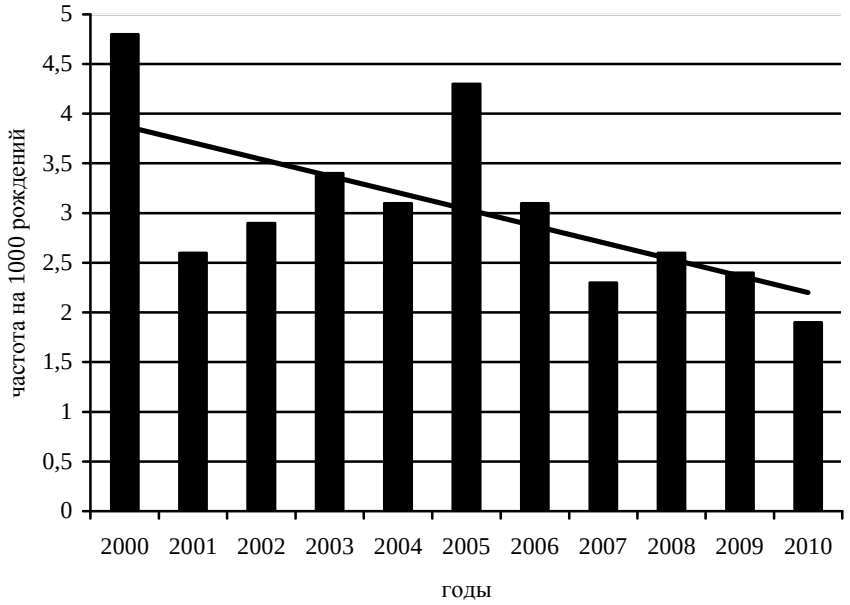


Рис. 1. Частота пороков ЦНС на 1000 рождений с линией тренда по годам

В ходе настоящего исследования было установлено, что частота пороков ЦНС в городской популяции выше, чем в сельской. Так, частота ВПР за исследуемый период по городу составила 3,6 на 1000 рождений (232 случаев), в районах области 2,5 на 1000 рождений (174 случая), что статистически достоверно (p<0,001). Многие исследователи также констатируют преобладание ВПР в городе [9, 10, 12].

Сравнительный анализ частот ВПР ЦНС по 11 районам Астраханской области за период 2006-2009 гг. показал колебания частот от 3,9 до 1,1 на 1000 рождений. В 5 районах из 11 уровень частоты анализируемых пороков превысил средний показатель по области, т.е. выше 2,2 на 1000 рождений, однако статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05). Наиболее часто ВПР ЦНС регистрировались в Харабалинском (3,9‰), Наримановском (3,5‰), Енотаевском (2,9‰), Володарском (2,8‰), Икрянинском (2,4‰), Лиманском (2,2‰), реже в Камызякском (2,0‰), Приволжском (1,9‰), Красноярском (1,4‰), Ахтубинском (1,2‰), Черноярском районе (1,1‰) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение ВПР ЦНС по районам области

№	Районы Астраханской области	Кол-во рождений за период 2006 -2009 гг.	Кол-во ВПР ЦНС за период 2006 -2009 гг.	Частота на 1000 рождений
1	Ахтубинский	4938	6	1,2
2	Володарский	2893	8	2,8
3	Енотаевский	1385	4	2,9
4	Икрянинский	2522	6	2,4
5	Камызякский	2441	5	2,0
6	Красноярский	2219	3	1,4
7	Лиманский	1827	4	2,2
8	Наримановский	2306	8	3,5
9	Приволжский	2647	5	1,9
10	Харабалинский	2300	9	3,9
11	Черноярский	883	1	1,1
	Всего:	26361	59	2,2

Установленные различия, очевидно, связаны с участием внешнесредовых факторов в этиопатогенезе ВПР, значительным влиянием высокой техногенной нагрузки в городе. Возможно, также это связано с недоучетом мертворожденных в сельской местности и низким выявлением патологии на дородовом этапе.

По данным мониторинга ВПР, у детей частота врожденных пороков центральной нервной системы составила 1,5 ‰ (207 случаев). Наиболее часто встречались аномалия мозолистого тела – 23%, спинномозговая грыжа – 18%, врожденная гидроцефалия – 17%, голопрозэнцефалия – 11%, Денди-Уокера – 11%, аномалия Арнольда-Киари – 7%, корковые дисгенезии – 7%, на долю других аномалий (черепно-мозговая грыжа, анэнцефалия, микроцефалия) пришлось по 2% (рис. 2).

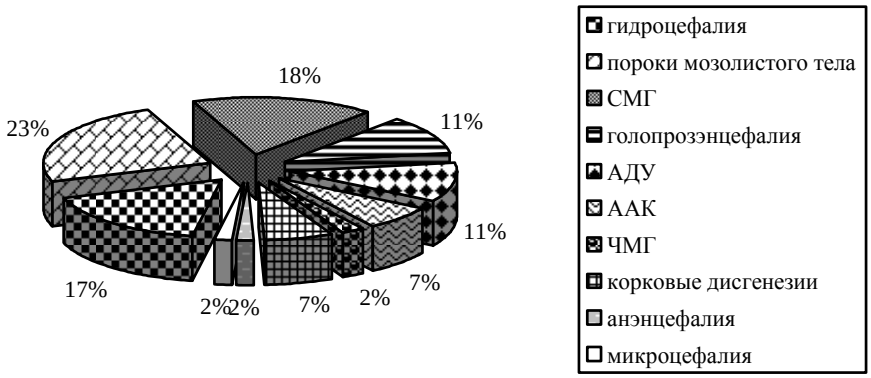


Рис. 2. Структура ВПР ЦНС у детей

В структуре ВПР ЦНС преобладали изолированные формы, как среди живорожденных детей, так и среди мертворожденных и элиминированных плодов. Сочетанные интра и экстракраниальные пороки развития, затрагивающие 2 и более системы организма регистрировались в 34,3% случаев. Большинство множественных врожденных пороков развития (МВПР) входило в состав неклассифицированных синдромов.

В 12 случаях (3,6%) выявлены хромосомные аномалии (синдром Дауна, Эдвардса, Патау, Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера, синдром «кошачьего крика», структурная перестройка хромосом, сбалансированная транслокация между 5 и 6 хромосомами).

В 11 случаях (3,3%) определена моногенная патология в виде синдрома Пателя, фронтоназальной дисплазии, ахондроплазии и др.

Благодаря мерам пренатальной диагностики (ПД), частота ВПР ЦНС у детей составила 1,5 ‰, а общий уровень популяционных частот ВПР ЦНС в группе живорожденных, элиминированных плодов и мертворожденных – 3,0 ‰. Следовательно, пренатальное выявление и элиминирование плодов с грубыми порока ЦНС привело к снижению уровня грубых пороков среди рожденных детей в 2 раза, что можно рассматривать как оценку эффективности пренатального УЗИ скрининга беременных.

Исходы ВПР ЦНС выглядят следующим образом: 51,0% - живорожденные дети, из них каждый третий погиб в течение первого года жизни. Основной причиной гибели детей стала пневмония, менингит, прогрессирующая гидроцефалия и присоединение осложнений инфекционного характера. Такие дети нуждаются в раннем оперативном лечении врожденного дефекта, часто с последующей шунтирующей операцией в случае развития гидроцефалии, которая проявляется в 50-90% случаев при СМГ, ААК, АДУ, а в связи с тяжелым состоянием детей, сочетанной патологией операции не проводятся или откладываются, что приводит к возникновению инфекции [3].

В ранний неонатальный период умерло 18 детей (30,0%), в поздний неонатальный – 10 человек (16,7%), постнеонатальный – 28 детей (46,7%), в возрасте от 1-5 лет 4 ребенка (6,7%).

Мертворожденные составили 4,9% (20 случаев). Значительная доля случаев рождения детей с дефектами нервной трубки была предотвращена – 44,1% (179 плодов).

Перинатальная и младенческая смертность детей с ВПР ЦНС остается высокой. Среднее значение младенческой смертности от аномалий ЦНС за период 2002-2007г составило 2,1 на 10000 родившихся живыми. Динамика показателя младенческой смертности от аномалий ЦНС указывает снижение на 6,2% (с 1,6 до 1,5 на 10000 родившихся живыми) ($p<0,05$) [5].

В Европе и США среди всех врожденных аномалий развития первое место занимает смертность детей с нелеченной менингомиелоцеле и ассоциированной врожденной патологией. При проведении вентрикулоперитонеального шунтирования в перинатальном периоде выживаемость детей достигает 93-95% [17]. Шунтирующие операции и пластика грыжи являются одними из самых дорогостоящих. Они не эффективны у детей с МВПР.

В нашей области за последние 10 лет хирургическое лечение проведено 40 детям с ВПР ЦНС. Операций шунтирующего типа (вентрикулоперитонеальное шунтирование) проведено 21 ребенку, грыжесечение с дальнейшей пластикой дефекта невральной трубки 19 детям. Компенсация состояния после хирургического лечения отмечена у большинства детей**.** Активная позиция и опыт работы специализированных учреждений показывает, что при выборе правильного и своевременного хирургического лечения можно добиться впечатляющих результатов [2, 3, 15, 16].

По данным В.И. Кулакова с соавторами, при своевременной диагностике и хирургической коррекции любого врожденного дефекта в первые часы и дни жизни в 90% случаев детям с ВПР могут быть сохранены жизнь и здоровье. Послеоперационная летальность составляет от 2,7% до 5,2% от всех пороков [8].

Таким образом, решение проблем профилактики, снижение смертности и инвалидности при ВПР ЦНС невозможно только силами служб пренатальной диагностики, даже при правильной организации их работы. Необходимо развивать методы хирургической коррекции пороков и активной реабилитации детей в постнатальном периоде [13]. Создание в г. Астрахани специализированных центров (кардиохирургический центр, детское нейрохирургическое отделение) вселяет уверенность, что эти вопросы в Астраханской области будут решаться успешно.

Выводы.

1. Врожденные пороки центральной нервной системы встречаются в Астраханской области с частотой 3,0 на 1000 рождений. При отслеживании направленности временного тренда ВПР ЦНС наметилась тенденция к снижению уровня пороков.

2. Базовые частоты и структура ВПР ЦНС сопоставимы с данными Российского и Европейского регистров. Наиболее часто встречались врожденная гидроцефалия, аномалия Арнольда-Киари, аномалия Денди-Уокера, агенезия мозолистого тела, спинномозговая грыжа, голопрозэнцефалия, анэнцефалия.

3. Данные мониторинга ВПР позволили оценить эффективность мер пренатальной диагностики, в результате чего уровень ВПР ЦНС у детей снизился в 2 раза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Шайхутдинова Л.Н. [и др.]. Социально-гигиеническое значение и пути снижения детской смертности и инвалидности от врожденных пороков развития // Рос. Мед. Журн. – 2002. – № 2. – С. 12-14.
2. Асадов Р.Н., Притыко А.Г., Петраки В.Л. Применение экспандеров при хирургическом лечении ребенка грудного возраста с миеломенингорадикулоцеле большого размера // Вопр. нейрохир. – 2010. – № 1. – С. 52-54.
3. Вецка П., Цеков Хр. И др. Современные проблемы лечения spina bifida aperta // Вопр. нейрохир. – 1986. – № 2. – С. 39-41.
4. Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии // Росс. вестн. перинат. и пед. – 2003. – № 3. – С. 25-33.
5. Игнатьева В.А. Медико-социальные и организационные аспекты изучения врожденных пороков развития у детей (по материалам Астраханской области): автореф. дис. … канд мед. наук. – Астрахань, 2009. – 23 с.
6. Исаков Ю.Ф., Кулаков В.И., Кучеров Ю.И. [и др.]. Организация хирургической коррекции врожденных пороков на базе перинатального центра // Росс. вестн. перинат. и пед. – 2007. – № 3. – С. 5-8.
7. Кириллова Е.А., Никифорова О.К., Жученко Н.А. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных // Росс. вестн. перинат. и пед. – 2001. – Т. 1, № 6. – С. 18-21.
8. Кулаков В.И., Исаков Ю.Ф. [и др.]. Пренатальная диагностика и лечение врожденных пороков развития на современном этапе // Росс. вестн. перинат. и пед. – 2006. – № 6. – С. 63-65.
9. Лещенко Я.А., Мыльникова И.В. [и др.]. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных в крупном промышленном городе // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 77-82.
10. Мурзабаева С.Ш., Галиева Т.М., Ахметова Г.М. Анализ младенческой смертности от врожденных пороков развития в Республике Башкоркостан в 1999-2007 г. // Росс. вест. перинат. пед. – 2009. – Т. 54, № 5. – С. 25-30.
11. Петрова Е.Г. Клинико-эпидемиологические и профилактические аспекты врожденных пороков нервной трубки и передней брюшной стенки в Архангельской области: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Архангельск, 2005. – 21 с.
12. Резник Б.Я., Минков И.П. [и др.]. Врожденные пороки развития у детей и загрязнение окружающей среды // Педиатрия. – 1991.– Т. 4., № 12. – С. 37-41.
13. Русанова О.К. Проблемы пренатальной диагностики и пути их решения // Пренат. диагн. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 89-93.
14. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the First Occurrence of Neural Tube Defects by Preconceptional Vitamin Supplementation // New Engl. J. of Medicine. – 1992. – 327 (26). – P. 1832–1835.
15. Goumnerova LC, Frim DM. Treatment of hydrocephalus with third ventriculocisternostomy: outcome and CSF flow patterns // Pediatr. Neurosurg. – 1997 – Vol. 27, № 3. – P. 149-152.
16. Hoppe-Hirsch E, Laroussinie F, Brunet L. Late outcome of the surgical treatment of hydrocephalus // Childs Nerv. Syst. – 1998. – Vol. 14, № 3. – P. 97-99.
17. Khan A.N. Imaging in Spinal Dysraphism and Myelomeningocele [Электронный ресурс]. – URL: http:emedicine.medscape.com/article/413899-overview (дата обращения 21.07.2011).

Сопрунова Ирина Владимировна, врач-генетик, МУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», г. Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Красная Набережная, 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» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43.

Ткачева Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43.

Цоцонава Жужуна Мурмановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43.

Русанова Ольга Константиновна, заместитель главного врача по лечебной работе, МУЗ «Центр планирования семьи и репродукции», г. Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Красная Набережная, 43.

УДК 616.24-002.5-08
© Н.А. Степанова, Е.Н. Стрельцова, 2011

Н.А. Степанова, Е.Н. Стрельцова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ ШТАММАМИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В статье представлены результаты оценки эффективности лечения больных туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами M. tuberculosis по данным ГУЗ ОПТД г. Астрахани. Показана зависимость эффективности лечения от типа лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза.
Ключевые слова: *туберкулез легких, лекарственная устойчивость, эффективность лечения.*

N.A. Stepanova, E.N. Streltsova

THE EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS PRODUCED BY MEDICINAL-RESISTANT STRAIN M. TUBERCULOSIS

The article deals with the results of estimation of treatment effectiveness in patients with pulmonary tuberculosis produced by medicinal-resistant strain M. Tuberculosis according to data of SEHP RPTD in Astrakhan. The dependence of treatment effectiveness on type of medicinal resistance to mycobacterium tuberculosis was proved.
Key words: *pulmonary tuberculosis, medicinal resistance, mycobacterium tuberculosis.*

Одной из причин терапевтических неудач является нарастание частоты туберкулеза, вызванного лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза (МБТ) [5]. Особые трудности возникают при лечении деструктивных форм туберкулеза с множественной и обширной лекарственной устойчивостью возбудителя [1].

Наиболее эффективным и экономически выгодным способом борьбы с возникновением и распространением лекарственно-устойчивых штаммов МБТ является эффективная химиотерапия, препятствующая возникновению устойчивости МБТ, а также контролируемое и координированное применение антибиотиков в общей лечебной сети [3].

Эффективность лечения и прогноз для больных лекарственно-устойчивым туберкулезом зависят от числа противотуберкулезных препаратов (ПТП) в схеме лечения, к которым сохранена чувствительность МБТ. Наличие в схеме терапии не менее трех ПТП, к которым чувствительны МБТ, существенно улучшают результаты лечения и прогноз для этих больных [4].

Общая длительность лечения больных определяется исходным состоянием и распространенностью специфического процесса в легких, характером множественной устойчивости МБТ, темпами и сроками рассасывания патологических изменений и закрытия каверн в легких, прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических проявлений заболевания, а также возможностью применения коллапсотерапии и хирургического лечения [2].

Цель: оценить эффективность лечения больных туберкулезом легких, вызванным лекарственно – устойчивыми штаммами M. tuberculosis.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 76 больных туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами Mycobacterium tuberculosis (ЛУ ТБ) на стационарном этапе в ГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани за 2009 год. Применялись традиционные методы обследования (общеклинические, рентгено-томографические, бактериологические). Среди пациентов преобладали мужчины – 53 человека (69,7%). Возрастная группа 18-35 лет была самой многочисленной – 27 человек (35,5%). Впервые выявленных больных было 37 (48,7%), с рецидивом заболевания – 39 (51,3%).

Лица трудоспособного возраста составили 75 человек (98,7%). Профилактической флюорографией выявлено 24 пациента (31,6%), по обращаемости в общелечебную сеть – 52 пациента (68,4%). Распад легочной ткани диагностирован у 73 пациентов (96,1%).

Из 76 больных туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами M. tuberculosis, 17 (22,4%) пациентов выделяли монорезистентные МБТ, 19 (25%) – полирезистентные, 31 (40,8%) – мультирезистентные, 9 (11,8%) – МБТ с обширной лекарственной устойчивостью.

Химиотерапия больных ЛУ ТБ проводилась по индивидуальным режимам с учетом лекарственной чувствительности МБТ. При моно- и полирезистентности из схемы исключался противотуберкулезный препарат (ПТП), к которому установлена лекарственная устойчивость. При устойчивости МБТ к изониазиду (H), рифампицину (R), стрептомицину (S) в интенсивной фазе применяли пиразинамид (Z), этамбутол (E), протионамид (Pt) и офлоксацин или ципрофлоксацин. При резистентности к H, R, S, E и Pt схема лечения состояла из Z, капреомицина (Cap), фторхинолонов (Fq), циклосерина (Cs). У больных с обширной лекарственной устойчивостью (XDR-ТБ) терапия проводилось из E, Z, Pt, Cap, Fq, Cs, парааминосалициловая кислота (Pas).

Длительность интенсивной фазы определялась сроками прекращения бактериовыделения. Частота и сроки прекращения бактериовыделения методом посева отражены в таблице 1. Самый высокий показатель негативации мокроты (методом посева) наблюдается среди больных ЛУ ТБ с монорезистентностью МБТ – абациллирование к 4 месяцам терапии (r=0,8; p<0,05). При полирезистентности - абациллирование достигается по истечении 6 месяцев лечения. При МЛУ, характеризующейся устойчивостью МБТ к 2 и 3 ПТП основного ряда, к 6 месяцам прекращается бактериовыделение в 100% случаев. У больных XDR-ТБ – в 44,4% бактериовыделение сохранялось и после 6 месяцев интенсивной фазы химиотерапии – это, возможно, объясняется индуцированием лекарственной резистентности МБТ лечением по «вынужденным» схемам.

Таблица 1

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по результатам посева в зависимости от ЛУ МБТ

Характер ЛУ	Число больных абс. (%)	Сроки прекращения бактериовыделения, (мес.)			МБТ + после 6 (мес.)
		2	4	6	
Монорезистентность	17 (100)	-	17 (100)*	-	-
Полирезистентность	19 (100)	-	13 (68,4)	19 (100)*	-
МЛУ:	31				
HR	5 (100)	-	3 (60)	5 (100)*	-
HRS	8 (100)	-	6 (75)	8 (100)**	-
HRSE	7 (100)	-	6 (85,7)	6 (85,7)	1 (14,3)
HRSE + 1 резервный	8 (100)	-	-	6 (75)	2 (25)*
HRSE + 2 резервных	2 (100)	-	-	-	2 (100)
HRSE+ 3 резервных	1 (100)	-	-	-	1 (100)
XDR	9 (100)	-	1 (11,1)	4 (44,4)	4 (44,4)*
Всего	76 (100)	-	46 (60,5)	48 (63,2)	10 (13,2)

Примечание: *- достоверность различий - p < 0,05; ** - p < 0,01.

Рассасывание инфильтративных изменений в легочной ткани произошло уже ко 2 месяцу терапии у 34 (44,7%) больных ЛУ ТБ (табл. 2).

Таблица 2

Сроки рассасывания инфильтративных изменений в легочной ткани больных ЛУ ТБ

Характер ЛУ	Число больных абс. (%)	Сроки рассасывания инфильтрации, (мес.)			Сохранение инфильтрации после 6 мес.
		2	4	6	
Монорезистентность	17 (100)	14 (82,3)	17* (100)	17 (100)	-
Полирезистентность	19 (100)	14 (73,7)	15 (78,9)	19* (100)	-
МЛУ:	31				
HR	5 (100)	2 (40)	-	5 (100)**	-
HRS	8 (100)	3 (37,5)	3 (37,5)	7 (87,5)*	1 (12,5)
HRSE	7 (100)	1 (14,3)	3 (42,9)	7 (100)	-
HRSE + 1 резервный	8 (100)	-	2 (25)	8 (100)*	-
HRSE + 2 резервных	2 (100)	-	-	2 (100)	-
HRSE+ 3 резервных	1 (100)	-	-	1 (100)	-
XDR	9 (100)	-	2 (22,2)	4 (44,4)	5 (55,6)**
Всего	76 (100)	34 (44,7)	42 (55,3)	70 (92,1)	6 (7,9)

Примечание: *- достоверность различий - p < 0,05; ** - p < 0,01.

К 4 месяцам лечения полного рассасывания инфильтрации легочной ткани удалось достичь при монорезистентном туберкулезе. При полирезистентном, мультирезистентном (МЛУ) туберкулезе – к 6 месяцам терапии.

Закрытие полостей распада в легочной ткани к концу 2 месяца лечения определено в 22,3% у больных ЛУ ТБ, вызванным моно- и в 10,5% полирезистентными штаммами МБТ. К 4 месяцам терапии самый высокий показатель закрытия полостей распада определялся при монорезистентном туберкулезе (71,3%). У больных МЛУ ТБ к 4 месяцу лечения закрытие каверн произошло в 19,4%, к 6 месяцу в 87,1%. При XDR ТБ закрытия полостей к 6 месяцам удалось достичь в 33,3% (рис. 1).

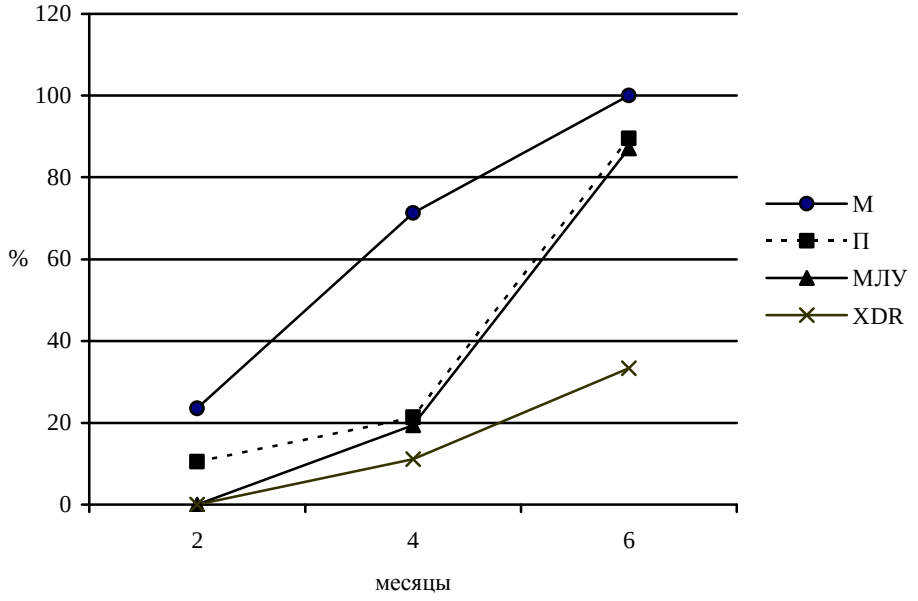


Рис. 1. Сроки и частота закрытия полостей распада легочной ткани у больных ЛУ ТБ (М – монорезистентность, П – полирезистентность, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость МБТ, XDR – обширная лекарственная устойчивость МБТ), (p<0,05).

Таким образом, эффективность лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, вызванным моно- и полирезистентными штаммами МБТ выше, чем химиотерапия больных, выделяющих мультирезистентные и суперустойчивые штаммы МБТ, что определяет возможную коррекцию противотуберкулезной терапии с учетом лекарственной чувствительности МБТ при моно- и полирезистентном туберкулезе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного МБТ с множественной лекарственной устойчивостью // Пробл. туб. – 2002. – № 12. – С. 18-23.
2. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 245 с.
3. Перельман М.И. Лекарственный менеджмент во фтизиатрии: учебное пособие. – М.: РЦ «ФАРМЕДИНФО», 2009. – 240 с.
4. Ходашева М.Л., Юдицкий М.В., Семенова О.В. Отдаленные результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у социально адаптированных больных // Пробл. туб. – 2004. – № 3. – С. 26-28.
5. Чуканов В.И. Клиническое значение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Научные труды (к 75-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы): Сб. трудов. под. ред. В.И. Литвинова – М.: «Медицина и жизнь», 2001. – С. 117-123.

Степанова Наталья Александровна, ассистент кафедры туберкулеза ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 49-71-28, stepaniida@ya.ru

Стрельцова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43

УДК 617.584-006-08
© А.Н. Тарасов, В.А. Крошкина, 2011

А.Н. Тарасов[1], В.А. Крошкина[2]

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГУЗ «Детская городская поликлиника № 123» УЗ ЮАО, г. Москва, Россия

В Александро-Мариинской областной клинической больнице и Областной детской клинической больнице им. Н.Н. Силищевой с 2000 по 2010 гг. находилось на лечении 126 человек с опухолями костей голени. Отдаленный результат хирургического лечения оценен у 121 больного: после выполнения плоскостной резекции (38 операций), краевой (59 операций), внутриочаговой (13 операций), сегментарной (6 операций) и резекции суставного конца кости (5 операций). Пластика резекционных дефектов использовалась в 16,5% случаев. Наблюдение за больными осуществляли в сроки от 1 года до 5 лет. Хороший результат лечения при субъективной оценке (анкетирование) получен у 72,0%, удовлетворительный у 27,2%, неудовлетворительный у 0,8%. При объективной оценке (стандартизированная оценка исходов по Р.Э. Маттису в собственной модификации) – хороший результат был у 81,8%, удовлетворительный у 18,2%.
Ключевые слова: *костные опухоли, голень, хирургическое лечение.*

A.N. Tarasova, V.A. Kroshkina

THE REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF CRUS BONES BENIGN TUMOURS

There were 126 persons with tumours of bones of the crus for treatment in the Regional clinic of traumatology and orthopedy and N.N. Silischeva clinical hospital of the Astrakhanian region since 2000 to 2010 years. The remote result of surgical reatment was estimated in 121 patients, after performance of the planed resection (38), regional (59), intralocal (13), segmentary (60) and resections of the articulate part of the bone (5 operations). The plastic resection of defects was used in 16,5% cases. Supervision over patients was carried our from 1 to 5 years. The good result of treatment at subjective estimation was received in 72,0%, satisfactory in 27,2%, unsatisfactory in 0,8 %. At objective estimation (the standardized estimation of outcomes of R. E. Mattis in his own modification) – the good result was in 81,8%, satisfactory in 18,2%.
Key words: *tumours of bones, crus, surgical treatment.*

Голень – это единая анатомическая система, представленная мышцами и костной основой в виде большеберцовой и малоберцовой костей с соединяющей их межкостной мембраной. Большеберцовая кость является опорной и при нагрузке несет на себе всю тяжесть тела, так как вертикальная ось нижней конечности проходит от центра головки бедра через середину коленного сустава к середине голеностопного сустава и внизу совпадает с продольной осью большеберцовой кости. В связи с этим, патологические процессы, локализованные в ней, в том числе и опухоли, могут приводить к значительным анатомическим и функциональным нарушениям, длительной потере трудоспособности, а иногда и к инвалидизации [4, 3]. Малоберцовая кость вместе со связками образует систему пассивных растяжек, содержащую как жесткие, так и податливые элементы, способные существенно разгрузить основную несущую опору – большеберцовую кость. Следовательно, при ее поражении также происходят изменения в биомеханической системе голени, что ведет к нарушению функции данного сегмента.

Опухоли костей встречаются редко и составляют от 1,5% до 5,0% всех опухолей [2]. По данным Е.П. Корневой с соавторами [5] в 37,5% патологический процесс поражает кости, образующие коленный сустав, в тоже время от 17,0% до 30,0% доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений выявляется непосредственно в большеберцовой и малоберцовой костях [2, 8]. Излюбленной локализацией данная область является для остеохондром (диагностируются в три раза чаще по сравнению с другими новообразованиями), гигантоклеточной опухоли и остеоидной остеомы [1, 8, 9].

Лечение опухолей костей основывается на базовых принципах онкологии – соблюдение абластичности и радикальности, а также на правилах ортопедической хирургии – максимально возможное сохранение пораженной конечности для адекватного восстановления ее функции и удовлетворительного качества жизни больного [7].

Целью нашего исследования являлась оптимизация хирургического вмешательства при опухолях костей голени путем оценки отдаленных результатов их лечения.

Материалы и методы. За период с 2000 по 2010 гг. в травматолого-ортопедических отделениях Александро-Мариинской областной клинической больницы и Областной детской клинической больнице им. Н.Н.

Силищевой находилось на лечении 126 человек в возрасте от 2 до 73 лет с опухолями костей голени, что составило 29,7% среди доброкачественных костных новообразований. Наиболее часто доброкачественные опухоли поражали детей – 67,4%. Мужчин было 71 (56,4%), женщин – 55 (43,6%). Патологический процесс в 3 раза чаще локализовался в большеберцовой кости – 96 (75,0%), по сравнению с малоберцовой – 32 (25,0%). Распределение опухолей в костях голени представлено в таблице 1.

Таблица 1

Структура нозологии опухолей костей голени

Нозология	**Локализация**			**Количество**	
				абс.	%
Остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз)	Большеберцовая кость	проксимальный метадиафиз		43	34,1
		дистальный метадиафиз		18	14,3
	Малоберцовая кость	проксимальный метадиафиз		7	5,6
		дистальный метадиафиз		4	3,2
	Множественная			16	12,7
Остеоидная остеома	Большеберцовая кость	диафиз	в/3	3	2,4
			с/3	6	4,8
			н/3	-	-
	Малоберцовая кость	диафиз	в/3	-	-
			с/3	3	2,4
			н/3	1	0,8
Гигантоклеточная опухоль	Большеберцовая кость	проксимальный эпиметафиз		3	2,4
		дистальный эпиметафиз		2	1,6
	Малоберцовая кость	проксимальный эпиметафиз		3	2.4
		дистальный эпиметафиз		1	0,8
Прочие (ксантома, остеома, хондрома, хондробластома, хондромиксоидная фиброма, липофиброма)	Большеберцовая кость			9	7,1
	Малоберцовая кость			7	5,6
Всего				126	100

Наблюдение за больными осуществляли в сроки от 1 года до 5 лет. Всем пациентам выполняли рентгенологический контроль через 1, 2, 3, 6 месяцев и от года до 5 лет после операции. Функциональный результат хирургического лечения оценивали субъективно (анкетирование) и объективно (стандартизированная оценка исходов по Р.Э. Маттису [6] в собственной модификации). Пациенты самостоятельно заполняли анкету (табл. 2). В дальнейшем проводили обработку полученного материала, оценивая каждый ответ от 1 до 4 баллов. При сумме баллов от 13 до 16 результат лечения оценивался как хороший, от 8 до 12 баллов – удовлетворительный, 7 и ниже баллов – неудовлетворительный.

Таблица 2

Субъективная шкала оценки результатов хирургического лечения

Жалобы	**Оценка**			
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Боль	в покое	при обычной физической нагрузки	при выраженной физической нагрузке	отсутствует
Усталость	при ходьбе менее 10м	при ходьбе на 50м	при ходьбе более 100м	нет
Деформация	выраженная	умеренная	легкая	нет
Трудоспособность	не работаю, инвалидность	смена профессии в связи с заболеванием	восстановлена частично	восстановлена

Объективная оценка результатов хирургического лечения проводилась на основании осмотра пациентов, изучения их историй болезни, а также стандартной рентгенографии в двух проекциях (табл. 3).

Таблица 3

Объективная шкала оценки результатов хирургического лечения по Р.Э. Маттису в собственной модификации

Признак	Оценка			
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Боль	в покое	при обычной физической нагрузке	при выраженной физической нагрузке	отсутствует
Укорочение конечности	более 4 см	от 2 до 4 см	до 2 см	отсутствует
Функция смежных суставов	резко выраженные ограничения	ограничение свыше 20°	ограничение 10-20°	не нарушена
Атрофия	выраженная (более 2см)	умеренная (до 2 см)	легкая (до 1 см)	отсутствует
Сосудистые нарушения	трофические нарушения	отеки в покое	отеки при нагрузке	отсутствуют
Неврологические нарушения	паралич	парез	парестезия	отсутствуют
Гнойные осложнения	остеомиелит с наличием свищей	остеомиелит без наличия свищей	нагноение послеоперационной раны	отсутствуют
Рецидив	многократный	повторный	однократный	отсутствует
Деформация	многоплоскостная	более 10 °	до 10°	отсутствует
Трудоспособность	инвалидность I или II группы	инвалидность III группы	смена профессии в связи с заболеванием	восстановлена
Рентгенологические признаки	ложный сустав	перестройка трансплантатов отсутствует	замедленная перестройка трансплантатов	нормальна перестройка трансплантатов
Косметический результат	выраженный косметический дефект	келлоидный рубец	гипертрофический рубец	нормальный послеоперационный рубец

Каждому признаку соответствовала оценка в баллах – от 1 до 4. При сумме баллов от 41 до 48 результат лечения оценивался как хороший, от 27 до 40 – удовлетворительный, от 12 до 26 – неудовлетворительный.

Статистическая обработка данных осуществлялась на IBM с использованием программы «Microsoft Office Excel 2007». Выполнялась статистическая проверка выдвинутых гипотез с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2) и t-критерия Стьюдента для зависимых переменных.

Результаты и их обсуждение. Оперирован 121 больной (4 человека с остеохондромами и 1 пациент с остеомой отказались от оперативного вмешательства; за ними было установлено динамическое наблюдение). Плоскостную резекцию (38 операций) применяли при костно-хрящевых экзостозах на узком основании. При таком вмешательстве костного изъяна нет, и пластическое замещение не требовалось. Краевая резекция (59 операций) выполнена в основном при остеохондроме на широком основании (46), а также при остеоидной остеоме (9), остеоме (2), хондроме (1), липофиброме (1) с замещением резекционного дефекта костными ауто- и аллотрансплантатами в 5 случаях. При гигантоклеточной опухоли, хондромиксоидной фиброме, хондробластоме и ксантоме осуществлена внутриочаговая резекция в сочетании с костной пластикой (13 операций).

Локализация новообразования в пределах всего поперечника малоберцовой кости потребовала сегментарной резекции (6 операций) или резекции проксимального эпиметафиза малоберцовой кости (4 операции), а при тотальном поражении эпифиза большеберцовой кости проведена резекция суставного конца (1 операция). Аллопластические замещение использовали в 2 случаях, а после резекции суставного конца большеберцовой кости был выполнен артродез голеностопного сустава. В качестве аутотрансплантатов использовали гребень подвздошной кости, аллотрансплантатов – кортикальные и спонгиозные фрагменты костей в зависимости от размеров и анатомической локализации. Так, при расположении процесса в метафизе кости применяли костную «щебенку», либо губчатые трансплантаты, аналогичные по структуре и ориентации костных трабекул в данной зоне, что, как мы считаем, способствует более ранней и полноценной перестройке трансплантатов. При локализации новообразования в диафизе использовали продольно ориентированные кортикальные трансплантаты, располагая их вдоль оси остеонов.

Хороший результат лечения при субъективной оценке получен у 87 больных (72,0%), удовлетворительный у 33 (27,2%) и неудовлетворительный у 1 (0,8%). Неудовлетворительный результат лечения при анализе анкеты был выявлен у пациента после резекции дистального суставного конца большеберцовой кости и формирования артродеза голеностопного сустава.

При объективной оценке – хороший результат был у 99 пациентов (81,8%), удовлетворительный у 22 (18,2%), неудовлетворительных функциональных результатов не было. Следует отметить, что у двух пациентов были рецидивы после внутриочаговых резекций по поводу хондромиксоидной фибромы и гигантоклеточной

опухоли, что потребовало повторного вмешательства и, несмотря на подобный онкологический результат, позволило достигнуть удовлетворительного функционального результата. В тоже время, при хорошем онкологическом результате лечения, функциональный у двух больных был удовлетворительным вследствие развития в послеоперационном периоде остеомиелита.

Субъективная и объективная оценка результата лечения отличалась незначительно (при χ^2=4,1, p>0,1). При объективной оценке результатов лечения пациенты были разделены на 2 группы: 1) больные, которым выполнялись ограниченные резекции (плоскостная, краевая и внутриочаговая) и 2) больные, которым проведены расширенные резекции (сегментарная, резекция суставного конца или проксимального эпиметафиза малоберцовой кости). При ограниченных резекциях зависимость между видом операции и результатом лечения небольшая (при χ^2=3,8, p>0,1). В тоже время, при расширенных резекциях отмечается прямая зависимость между видом оперативного пособия и его результатом (при χ^2=10,2, p<0,01). Результаты хирургического лечения были хуже после сегментарной резекции или резекции суставного конца малоберцовой кости без какого-либо пластического замещения утраченной структуры. В данной группе имело место нарушение биомеханики голени, а, следовательно, и функции данного сегмента (деформация голени в сагиттальной или фронтальной плоскостях не более 10°, ограничение движений смежных суставов до 20°, быстрая утомляемость). Установлено, что в 1 группе больных результаты объективной оценки лечения были достоверно лучше, чем во 2 группе (при t=12,7, p<0,01).

Заключение. Таким образом, результаты оперативного лечения опухолей костей голени зависят от нозологической принадлежности, вида резекции кости, полноценности замещения резекционного дефекта пластическим материалом. Кроме того, мы считаем целесообразным обязательное применение пластических операций при удалении опухолей малоберцовой кости.

Адекватный выбор метода хирургического лечения, применение костных трансплантатов для замещения резекционных дефектов дают возможность восстановить функцию опоры и передвижения нижней конечности, а также сохранить трудоспособность больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демичев Н.П., Войнов С.А. Криохирургия гигантоклеточных опухолей костей. – Астрахань: ГПАО «ИПК Волга», 2009. – 176 с.
2. Демичев Н.П., Горбатенко А.И. Криохирургия опухолей нижних конечностей. – Ростов-на-Дону: Акра, 2006. – 192 с.
3. Илларионов В.В., Шпаченко Н.Н., Давыдов Д.И. Анатомо-физиологические особенности голени и их роль в возникновении, течении и заживлении двойных переломов (обзор литературы) // Травма. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 94-101.
4. Колчанов С.Н. Хирургическое лечение диафизарных переломов костей голени: дис. … канд. мед. наук. – Владивосток, 2003. – 142 с.
5. Корнева Е.П., Ростовцев М.В., Гладышев А.Ю. Лучевая диагностика первичных опухолей костей, сочленяющих коленный сустав // Медицинская визуализация. – 2010. – № 2. – С. 16-26.
6. Маттис Э. Р. Система оценки исходов переломов костей опорно-двигательного аппарата и их последствий: автореф. дис. …д-ра мед. наук. – М., 1985. – 29 с.
7. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Адекватная хирургия опухолей конечностей. – М.: Реальное время, 2001. – 168с.
8. Dominok G.W., Knoch H.-G. Knochengeschwulste und geschwulstanliche Knochenerkrankungen. – Jena: Veb Gustav Fischer Verlag, 1982. – 438 p.
9. Muramatsu K., Ihara K., Taguchi T. Treatment of Giant Cell Tumor of Long Bones: Clinical Outcome and Reconstructive Strategy for Lower and Upper Limbs // Orthopedics. – 2009. – Vol. 32, № 7. – P. 491-502.

Тарасов Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. 89275600838, e-mail: tarasov_an@mail.ru

Крошкина Валерия Александровна, врач-ортопед ГУЗ «Детская городская поликлиника № 123» УЗ ЮАО, г. Москва, Россия, 115142, г. Москва, ул. Коломенская набережная, 14, корп. 2

УДК 616.935-053.3
© Л.У. Улуханова, С.В. Шабалина, М.М. Байсугурова, 2011

Л.У. Улуханова,[1] С.В. Шабалина[2], М.М. Байсугурова[1]

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИЗЕНТЕРИИ ФЛЕКСНЕРА 2А И ЗОННЕ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

[1]ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Махачкала
[2]ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

В данной статье представлены результаты клинического анализа, проведенного у 158 детей, больных дизентерией Флекснера 2а, и 62 детей, больных дизентерией Зонне. Дана сравнительная характеристика клинического течения в зависимости от возбудителя, возраста, топики поражения, преморбидного фона, сроков поступления детей в стационар. Определена чувствительность выделенных возбудителей к антибактериальным препаратам.
Ключевые слова: *инфекция, шигеллез Флекснера 2а, шигеллез Зонне, дети, клиническое течение.*

L.U. Uluhanova, S.V. Shabalina, M.M. Baysugurova

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF DYSENTERY FLEXNER 2A AND ZONNE IN DIFFERENT PERIODS OF CHILDREN'S AGE

The article presents the results of clinical analysis made in 168 cases of shigellosis Flexner 2a and shigellosis Zonne in children. Specific clinical features of shigella Flexner 2a and shigella-Zonne were revealed depending on children's age, topicity of damage of gastrointestinal tract, dates of stationary admission. The sensitivity of received agents to antibacterial preparations was defined.
Key words: *infection, shigellosis Flexner 2a, shigellosis Zonne, children, clinical course.*

Проблема острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей сохраняет свою актуальность в связи с устойчиво высоким уровнем заболеваемости [8, 9, 10]. Ряд ученых [2, 3] отмечают, что дальнейшая эволюция шигеллезов у детей происходит в том же направлении, что и в 80-е годы – в сторону увеличения их тяжести (с 9,8% до 25,7%), роста значимости в этиологической структуре шигелл Флекснера (с 2,9% до 47,3%), а среди них наиболее вирулентного серовара Флекснера 2а [1], увеличение частоты пищевого пути инфицирования с 22,1% до 53,7% [1, 3, 7]. Хотя заболеваемость детей шигеллезами по данным официальной статистики в Российской Федерации последние годы неуклонно снижается, но в южных регионах России шигеллезы доминируют в структуре ОКИ [4].

По данным Н.В. Воротынцевой, Л.Н. Мазанковой 67% среди заболевших дизентерией составляют дети в возрасте от 1 года до 7 лет [2].

Дети первого года жизни чаще всего заражаются от ухаживающих за ними взрослых и обслуживающего персонала, реже заражение происходит через молочные смеси, инфицированную пищу, немытые фрукты, овощи [6, 11].

По республике Дагестан при дизентерии Зонне и Флекснера преобладают среднетяжелые формы заболевания (72,6% и 65,2% соответственно), тяжелые формы при дизентерии Зонне отмечены у 12,9%, и при дизентерии Флекснера у 21,5% больных детей. Приведенные данные говорят об увеличении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания по сравнению с прошлыми годами. По данным Н.В. Воротынцевой и Л.Н. Мазанковой при дизентерии Зонне преобладали легкие и стертые формы болезни [2].

Наконец, важную роль в генезе дизентерии играет смена менее патогенного вида шигелл Зонне, преобладавшего у больных дизентерией в прошлые десятилетия, на более вирулентный вид Флекснера, внутри которого наиболее патогенным является подсеровар 2а, чаще всего выделяемый в настоящее время. По данным Е.И. Сармометова, рост заболеваемости дизентерией Флекснера в последние годы обусловлен наступлением положительной фазы очередного цикла эпидемического процесса данного шигеллеза [5]. При этом высокий уровень заболеваемости дизентерией Флекснера в конце 90-х годов совпадает с периодом завершения отрицательной фазы цикла дизентерии Зонне. Это означает, что параллельно широкому распространению дизентерии Флекснера в ближайшие годы будет наблюдаться подъем заболеваемости дизентерией Зонне, что мы и видим по данным нашей республики. Причины изменения этиологической структуры шигеллезов до конца не определены. Большое значение имеет изменение свойств патогенности микроорганизмов под влиянием этиотропной терапии, а также активности макроорганизма в ответ на заражение шигеллами с изменившимися свойствами и созданием «коллективного» и постинфекционного иммунитета [3].

Теорией «соответствия» Солодовникова доказано и неоднократно подтверждено реальной эпидемиологической практикой, что первичный путь передачи при дизентерии Флекснера 2а – водный, при дизентерии Зонне – пищевой. Вторичные пути передачи находятся в прямой зависимости от первичного: чем выше его активность, тем шире инфекция передается и посредством вторичных путей, оказывающих в свою очередь, влияние на первичный [6].

Цель исследования: выявить клинико-эпидемиологические особенности дизентерии Флекснера 2а и Зонне в разные периоды детского возраста.

Материалы и методы. Обследовано 158 больных детей с шигеллезом Флекснера 2а и 62 ребенка с шигеллезом Зонне в возрасте от 8 мес. до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в кишечном отделении Республиканского инфекционного центра г. Махачкалы. Возрастной состав больных при дизентерии Флекснера 2а и Зонне представлен на рисунке 1. По возрасту дети в сравниваемых группах были сопоставимы.

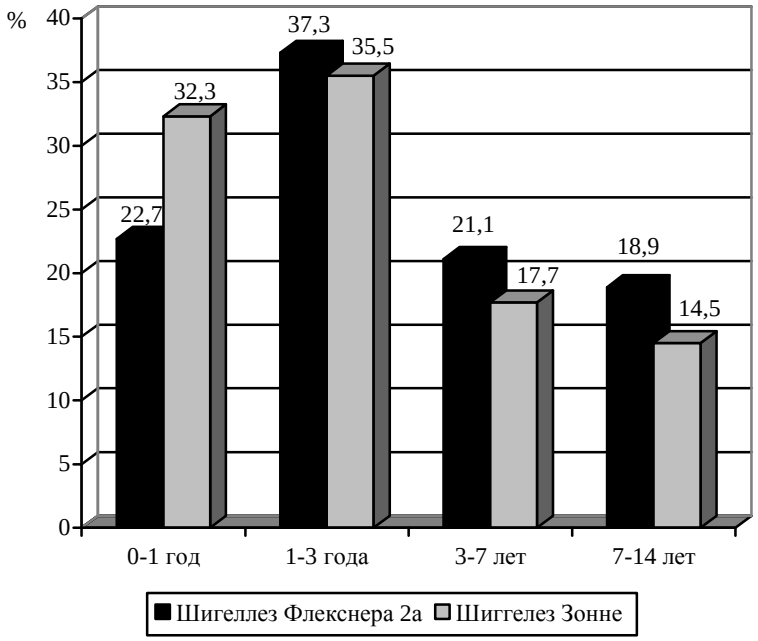


Рис. 1. Распределение больных дизентерией Флекснера 2а и Зонне в зависимости от возраста

Диагноз шигеллеза Флекснера 2а был подтвержден бактериологически у 72 человек (45,6%); у 86 детей (54,4%) диагноз выставлен на основании клинических и серологических данных, из них у 53 (33,5%) больных диагноз был подтвержден бактериологически и серологически. Методом РНГА было выявлено 86 (54,4%) анализов с повышением титров специфических антител в динамике заболевания от 1:100 у 7 (8,1 %), 1:200 у 20 (23,3%) до 1:400 у 59 (68,6 %).

При определении чувствительности к антибиотикам шигелл было выявлено 10 спектров резистентности Shigella flexneri, которые включали от 2 до 5 препаратов. Изолятов S. flexneri, чувствительных ко всем взятым в исследование препаратам, не обнаружено. Устойчивость шигелл наблюдалась к 3 антибиотикам у 79 изолятов (50%) и к 4 антибиотикам у 48 (30%) изолятов. В 24 пробах (15%) исследований шигеллы обладали устойчивостью к 5 антибиотикам. Этиологический диагноз при шигеллезе Зонне был установлен на основании высева возбудителя у 46 (74,2%) и серологически (РПГА с эритроцитарным дизентерийным диагностикумом Зонне) у 16 (25,8%) больных, при этом диагностический титр 1:200 был у 3-х (4,8%), 1:400 у 6-ти (9,6%) и 1:800 у 7-ми (11,3%) больных.

Все дети получали базисную терапию согласно принципам комплексной терапии ОКИ. Комплексная терапия включала: диетотерапию, регидратацию, этиотропную терапию с учетом антибиотико- и химиорезистентности микроорганизмов в нашем регионе: назначались антибиотики группы аминогликозидов, цефалоспорины 2-го и 3-го поколений в зависимости от степени тяжести болезни; химиопрепараты (невиграмон, фуразолидон в возрастных дозировках). Также в лечении применялись сорбенты, бактериофаги, пробиотики, симптоматические препараты.

Результаты исследования и их обсуждение. Определение чувствительности выделенных культур шигелл к основным антибактериальным препаратам, применяемым для лечения шигеллеза Флекснера 2а, выявило

высокую чувствительность шигелл к ципрофлоксацину у 154 изолятов (97,1%), азитромицину – 150 (95,3%), доксациллину – 149 (94,1%), амикацину – 148 (93,8%), гентамицину – 132 (83,3%).

Наибольшая чувствительность выделенного возбудителя дизентерии Зонне отмечалась к ципрофлоксацину у 62 изолятов (100%), цефалексину – 62 (100%), амикацину – 58 (93,8%), полимиксину – 55 (88,8%), хлорамфениколу – 55 (88,8%). Возбудитель был не чувствителен больше всего к ванкомицину у 62 (100%), оксациллину – 62 (100%), эритромицину – 43 (68,8%), тетрациклину – 34 (55,6%).

В первые 3 дня заболевания при шигеллезе Флекснера 2а госпитализировались 92 (58,2%) ребенка, на 4-7 день – 36 (22,7%), с 7 по 10 день – 26 (16,5%), после 10-го дня – 4 (2,6%) больных. При шигеллезе Зонне в первые три дня госпитализировано 34 (54,9%) больных детей, на 4-7 день – 21 (33,8%), после седьмого дня – 18 (11,3%) больных детей. Настораживает тот факт, что больные поступали и в более поздние сроки.

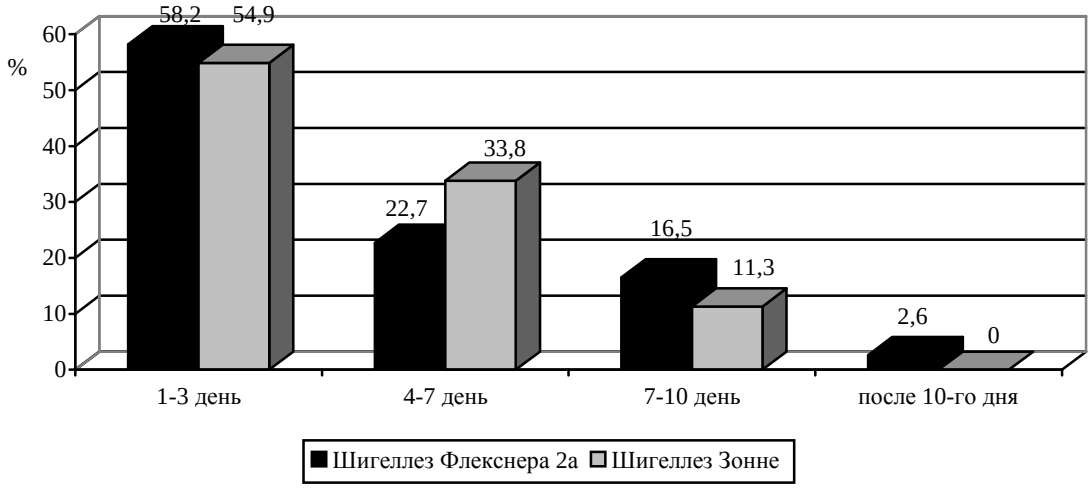


Рис. 2. Сроки поступления в стационар больных с шигеллезом Флекснера 2а и Зонне

97 детей (61,5%) с дизентерией Флекснера 2а, независимо от возраста, была с отягощенным преморбидным фоном, заболевание протекало на фоне анемии у 71 (44,9%) ребенка, гипотрофии у 43 (27,2%), рахита у 12 (7,6%), дисбактериоза у 29 (18,4%), у 5 (3,2%) детей отмечены функциональные нарушения желчевыводящих путей. На искусственном вскармливании было 25 (15,2%) ребенка до 1 года. Внутриутробные инфекции (ВУИ) отмечены у 7 (4,4%) больных, у 9 (5,7%) больных в анамнезе выявлена внутричерепная гипертензия, атопический дерматит отмечен у 3 (1,9%), задержка психомоторного развития отмечена у 6 (3,8%), судороги в анамнезе имели 7 (4,4%) больных. Среди поступивших больных 25 (15,8%) переболели острыми кишечными инфекциями и 47 (29,7%) – острыми респираторными заболеваниями.

Из 62 обследованных при дизентерии Зонне 39 детей (62,9%) имели различные сопутствующие патологии. Заболевание протекало на фоне анемии у 30 (48,4%), гипотрофии у 16 (25,8%), ЗПМР у 1 (1,6%), на фоне рахита у 14 (22,6%), дисбактериоз отмечен у 9 (14,5%) больных. На диспансерном учете у невропатолога состояли 5 (8,1%) детей. Сочетанные формы заболевания отмечены у 18 (29,0%) детей.

Пищевой путь передачи при дизентерии Флекснера 2а отмечен у 32 (20,5%) больных детей. Фактором передачи чаще всего являлись некипяченая вода в 46 случаях заболевания (29,3%), фрукты, овощи у 7 (4,3%) больных. Контактный путь передачи выявлен у 39 (25,0%) детей, переведены из других лечебных учреждений 5 (3,2%) человек. Выявить путь передачи у 28 (17,7%) больных не удалось. При дизентерии Зонне заболевание связывали с употреблением накануне молочных продуктов у 29 (46,7%) больных, у 8 (12,9%) отмечался контакт с инфекционными больными, с употреблением овощей и фруктов – 6 (9,6%) человек. Источник инфекции у 19 (30,8%) больных установить не удалось.

Анализ клинических наблюдений при дизентерии Зонне и Флекснера 2а позволил установить, что заболевание протекало в форме гастрита у 3 (4,8%) больных при дизентерии Зонне и у 6 (3,9%) больных при дизентерии Флекснера 2а, гастроэнтерита у 9 (14,5%) больных при дизентерии Зонне и у 9 (5,9%) больных при дизентерии Флекснера 2а, энтероколита – у 10 (16,1%) больных при дизентерии Зонне и у 36 (22,9%) больных при дизентерии Флекснера 2а, гастроэнтероколита – у 25 (40,4%) больных при дизентерии Зонне и у 66 (41,8%) больных при дизентерии Флекснера 2а, гемоколит отмечен у 15 (24,2%) больных при дизентерии Зонне и у 40 (25,5%) больных при дизентерии Флекснера 2а (рис. 3).

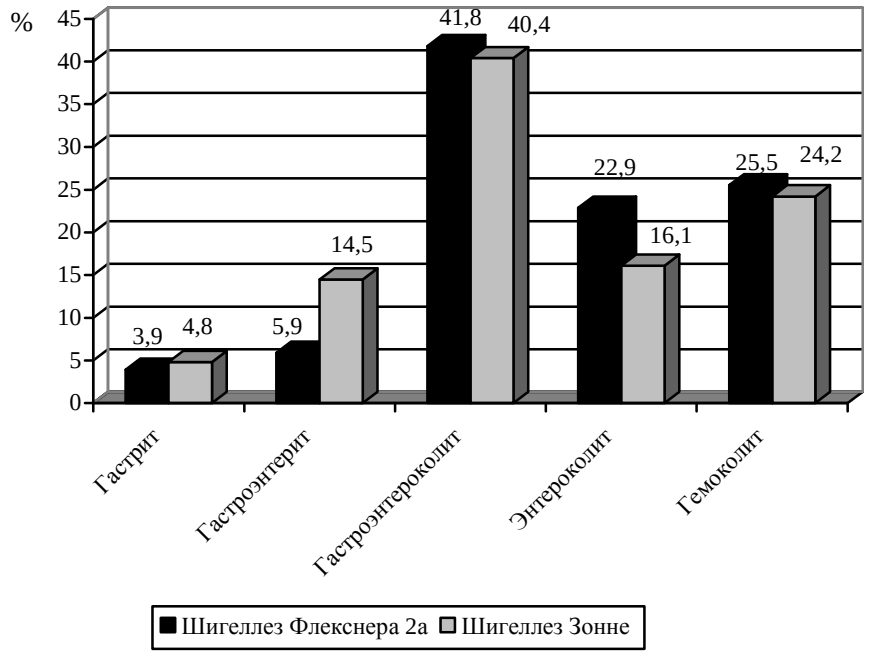


Рис. 3. Варианты течения дизентерии Флекснера 2а и Зонне у детей

Легкая форма при дизентерии Флекснера 2а зарегистрирована у 21 (13,3%), среднетяжелая у 103 (65,2%) и тяжелая – у 34 (21,5%) наблюдаемых больных. Легкая форма заболевания при дизентерии Зонне отмечена у 9 (14,5%) детей, среднетяжелая у 45 (72,6%) и тяжелая – у 8 (12,9%) детей (рис. 4.).

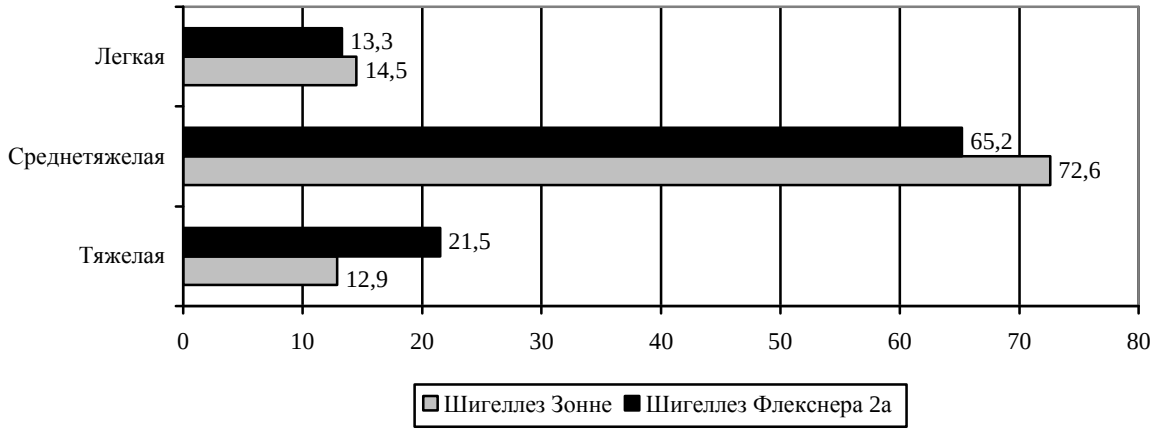


Рис. 4. Распределение больных шигеллезом Флекснера 2а и Зонне по степени тяжести

Оценка особенностей клинического течения шигеллеза Флекснера 2а и Зонне основывалась на выраженности общеинфекционных симптомов и местных изменений в кишечнике.

При сопоставлении клинического течения установлено, что шигеллез Флекснера 2а протекал более тяжело, чем шигеллез Зонне, и характеризовался более выраженным интоксикационным синдромом при среднетяжелой форме (длительность 5,69±0,15 дня против 4,40±0,20 соответственно; $p<0,05$) и более выраженной температурной реакцией (38,10±0,19 дня против 37,20±0,20 соответственно; $p<0,05$).

Анализ клинического течения шигеллеза Флекснера 2а и Зонне показал, что при тяжелой форме у всех больных отмечались выраженные признаки интоксикационного синдрома (вялость, слабость, снижение аппетита). Температура 39°С у больных с тяжелой формой дизентерией Флекснера 2а встречалась у 5 из 34 (14,7%), выше 39°С у 19 (55,9%), и у 10 (29,4%) температура была 40ºС. При дизентерии Зонне температура 39ºС отмечена у 10 из 62 больных (16,1%), от 39ºС до 40ºС – у 5 из 8 больных с тяжелой формой (62,5%), и температура 40ºС отмечена у 3 (37,5%) больных с тяжелой формой. Тенезмы у больных шигеллезом Флекснера 2а встречались у 89 (56,3%) больных против 34 (54,8%) при дизентерии Зонне и продолжались в течение 2,62±0,30 дней против 2,44±0,50 дня ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Средние сроки некоторых симптомов болезни при дизентерии Флекснера 2а и Зонне в зависимости от степени тяжести

Сравниваемые параметры	Среднетяжелая форма		P	Тяжелая форма		P
	Sh. flexneri 2a	Sh. zonne		Sh. flexneri 2a	Sh. zonne	
Температура (ºС)	38,10±0,19	37,20±0,20	<0,05	39,50±0,10	39,00±0,20	<0,05
Симптомы интоксикации (дней)	5,69±0,15	4,42±0,20	>0,05	6,38±0,50	6,81±0,30	<0,05
Длительность диареи (дней)	6,47±0,30	6,73±0,40	>0,05	9,56±0,69	9,10±0,80	<0,05
Дефицит веса в % (в результате эксикоза)	6,32±0,86	4,23±0,20	<0,01	8,26±1,50	7,03±0,20	<0,05
Наличие прожилок крови (дней)	1,26±0,17	1,28±0,10	>0,05	1,91±0,40	1,95±0,60	>0,05
Спазмированная сигма (дней)	2,59±0,20	2,79±0,30	>0,05	2,59±0,30	4,87±0,40	<0,05
Наличие слизи (дней)	5,08±0,20	5,12±0,40	>0,05	7,03±0,60	6,57±0,30	<0,05
Тенезмы (дней)	2,27±0,20	2,17±0,30	>0,05	2,62±0,30	2,44±0,50	>0,05
Койко-день	6,62±0,30	5,65±0,40	<0,05	12,04±0,30	10,21±0,30	<0,05

У всех больных имел место гастрит. Поражение желудка сопровождалось болями и ощущением тяжести в эпигастральной области, тошнотой, рвотой (у детей в старших группах – повторной), на фоне умеренной лихорадки и интоксикации.

Энтерит встречался только при дизентерии Зонне у детей от 7 до 14 лет в 8 случаях (12,5%) и проявлялся болями (периодически повторяющимися в околопупочной области, жидким стулом и небольшим количеством прозрачной слизи.

Гастроэнтерит встречался у всех детей с дизентерией Флекснера2а и не встречался при дизентерии Зонне у детей старше 1 года.

Чаще встречался в клинике у детей во всех возрастных группах гастроэнтероколит как при дизентерии Флекснера 2а, так и при дизентерии Зонне: у детей до 1 года – у 99 (62,4%) и 37 (59%) соответственно; в возрасте от 1 до 3-х лет – у 113 (71,7%) и 39 (62,5%) детей; от 3-х до 7-ми лет – у 64 (40,7%) и 15 (25%) детей; и в старшей возрастной группе (7-14 лет) – у 69 (43,5%) и 23 (37,5%) детей соответственно. Поражение всех отделов пищеварительного тракта сопровождалось повторной рвотой, болями в животе и симптомами энтероколита на фоне интоксикации.

Энтероколит встречался у всех детей, но был выражен у детей от 3 до 7 лет с дизентерией Зонне у 31 (50%) ребенка. Гемоколит встречался во всех группах, чаще при дизентерии Флекснера 2а и Зонне при тяжелой форме у детей старшего возраста.

Нами выявлена зависимость исхода заболевания от возраста больных (табл. 2).

Таблица 2

Исход заболевания при дизентерии Зонне и Флекснера 2а в зависимости от возраста больных

Возраст больных	Общее количество больных		Исход заболевания			
			выздоровление		улучшение	
	Sh. zonne	Sh. flexneri 2a	Sh. zonne	Sh. flexneri 2a	Sh. zonne	Sh. flexneri 2a
0-12 мес.	22 (35,5%)	48 (30,3%)	6 (27,3%)	12 (25%)	16 (72,7%)	36 (75%)
1-3 года	24 (38,7%)	61 (38,6%)	11 (45,8%)	36 (59,1%)	13 (54,2%)	25 (40,9%)
Старше 3-х лет	16 (25,8%)	49 (31,1%)	13 (81,3%)	44 (89,8%)	3 (18,7%)	5 (10,2%)
Всего	62 (100%)	158 (100%)	30 (48,4%)	92 (58,2%)	32 (51,6%)	66 (41,8%)

Самый низкий процент детей с полным клиническим выздоровлением к моменту выписки при дизентерии Зонне и Флекснера 2а отмечен у детей первого года жизни (27,3% и 25%) с постепенным увеличением по мере взросления: в возрасте от 1 до 3-х лет он составляет уже 45,8% и 59,1%, в старших группах достигает 81,3% и 89,8% соответственно.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные позволяют говорить о высокой чувствительности Shigella flexneri к ципрофлоксацину (97,1%), азитромицину (95,3%), доксациллину (94,1%), амикацину (93,8%), у Shigella zonne к ципрофлоксацину (100%), цефалексину (100%), амикацину (93,8%), полимиксину (88,8%). При сопоставлении клинического течения установлено, что шигеллез Флекснера 2а протекал более тяжело, чем шигеллез Зонне, и характеризовался более выраженным интоксикационным синдромом при среднетяжелой

форме (длительность 5,69±0,15 дня против 4,40±0,20 соответственно; $p<0,05$) и более выраженной температурной реакцией (38,10±0,19 дня против 37,20±0,20 соответственно; $p<0,05$). Отмечается выраженная зависимость исходов шигелл Флекснера 2а и Зонне от возраста больных детей: самый низкий процент полного клинического выздоровления к моменту выписки отмечен у детей первого года жизни с постепенным увеличением по мере взросления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондаренко В.М. Общий анализ представлений о патогенных и условнопатогенных бактериях // Журнал микробиологии – 1997. – № 4. – С. 20-26.
2. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. Острые кишечные инфекции у детей. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.
3. Горелов А.В., Милютина Л.Н., Воротынцева Н.В. Изучение острых кишечных инфекций у детей // Журнал эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2, – С. 41-45.
4. Инфекционная заболеваемость за январь-декабрь 2007 г. в Российской Федерации. // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 3.
5. Сармометов Е.В. О причинах активации эпидемического процесса дизентерии Зонне и Флекснера и роли различных путей передачи в их распространении в современных условиях: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Пермь, 2000. – 24 с.
6. Солодовников Ю.П. Теория соответствия – научная основа эпидемического надзора за кишечными инфекциями. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. – № 2. – С. 35-38.
7. Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Говорова Л.В. Клинико-биохимические аспекты течения дизентерии у детей // Перспективы снижения инфекционной заболеваемости и летальности детей: патогенез, терапия, профилактика: Матер. Всеросс. науч.-практ. конф. – СПб, 2001. – С. 63-64.
8. Тихомирова О.В., Ныркова О.И., Кветная А.С. Эффективность использования Энтерофурила в терапии бактериальных кишечных инфекций у детей раннего возраста. // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 36-40.
9. Тихонова О.Н., Новокшонов А.А., Соколова Н.В. Клиническая эффективность пробиотика «Полибактерин» в комплексной терапии кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии у детей // Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 48-51.
10. Феклисова Л.В. Оптимизация результатов лечения детей, больных острыми кишечными инфекциями, при использовании отечественных биологических микробных препаратов // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 12. – С. 17-24.
11. Харченко Г.А., Буркин А.В. Кишечные инфекции у детей раннего возраста. – Ростов: Феникс, 2007. – 288 с.

Улуханова Лала Уджаговна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая курсом детских инфекций кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 367027, Дагестан, г. Махачкала, ул. Ленина, 1, тел. 88722674903, e-mail: dsma_site@mail.ru

Шабалина Светлана Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, ФГУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а, тел. 84956721131, e-mail: CRIE@pcr.ru.

Байсугурова Марьям Муратовна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекций ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 367027, Дагестан, г. Махачкала, ул. Ленина, 1, тел. 88722674903, e-mail: dsma_site@mail.ru

УДК 616.155.294-085
© И.В. Куртов, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Е.С. Фатенкова, 2011

И.В. Куртов, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, Е.С. Фатенкова

ПРИМЕНЕНИЕ СТИМУЛЯТОРА ТРОМБОПОЭЗА У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ ПРИ ПЛАНОВОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура – заболевание, характеризующееся повышенным разрушением тромбоцитов, а также недостаточной их выработкой. В настоящее время в качестве терапии второй линии у больных хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой применяются стимуляторы тромбопоэза. В статье приведен пример применения стимулятора тромбопоэза для подготовки больного с рефрактерной идиопатической тромбоцитопенической пурпурой к плановому хирургическому вмешательству.
Ключевые слова: *идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, стимуляторы тромбопоэза.*

I.V. Kurtov, I.L. Davyudkin, A.M. Osadchuk, E.S. Fatenkova

THE USAGE OF THROMBOPOESIS STIMULATOR IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PLAN SURGICAL OPERATION

The idiopathic purpura is the disease characterized by increased destruction of thrombocytes and insufficient discharge of them. At present the thrombopoesis stimulators are used in case of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura as the therapeutic mean. The article deals with the example of usage of such stimulator for patient's preparation with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura to plan surgical operation.
Key words: *idiopathic thrombocytopenic purpura, thrombopoesis stimulators.*

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, вызываемое одним или более антитромбоцитарными антителами, обычно воздействующими на мембранные гликопротеиновые комплексы IIb/IIIa или GPIb/IX, что приводит к разрушению тромбоцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы [1, 9, 10, 12]. В последнее время установлена роль недостаточной выработки тромбоцитов в развитии заболевания [8, 11]. Ежегодно регистрируется 58-66 новых случаев хронической ИТП на миллион человек, при этом смертность от ИТП составляет около 4 % [3]. Определенные трудности представляет лечение хронической ИТП, при отсутствии эффекта от кортикостероидов и сложности назначения иммуноглобулинов вследствие их высокой стоимости. В данной ситуации методом выбора является удаление селезенки, как один из основных методов долгосрочного лечения больных [2, 7]. Но, к сожалению, спленэктомия эффективна не у всех больных и часть пациентов отказывается от данного оперативного вмешательства, особенно больные с умеренно выраженным геморрагическим синдромом. В качестве терапии второй линии у данных больных в настоящее время применяются стимуляторы тромбопоэза, такие как элтромбопаг и ромиплостим [4, 5, 6]. Применение данных препаратов лишено побочных действий цитостатиков или иммунодепрессантов, применяемых в качестве терапии второй линии, и, особенно, желательно у молодых пациентов.

Представляем случай применения стимулятора тромбопоэза при хронической тромбоцитопенической пурпуре с целью подготовки для проведения планового хирургического вмешательства.

Больной П., 26 лет, временно не работающий, поступил в клинику госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета 22.11.2010 с жалобами на появление кровоизлияний на коже нижних и верхних конечностей. Больным себя считает с 1994 года, когда в возрасте 10 лет впервые, без видимой причины, стали беспокоить носовые кровотечения, на коже появились кровоизлияния. Число тромбоцитов было 0×10^9/л. При обследовании был поставлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Лечился глюкокортикостероидными гормонами в дозе 1 мг/кг, затем 2 мг/кг веса, с умеренным эффектом. Количество тромбоцитов повышалось до 30×10^9/л. На фоне лечения преднизолоном у пациента развился кушингоидный синдром. В дальнейшем число тромбоцитов держалось на уровне $30\text{-}40\times10^9$/л. От проведения спленэктомии пациент отказался. Последние 12 лет пациент преднизолон не принимает, лечится только эпизодически этамзилатом. В связи с развитием у пациента с 2008 года левосторонней вправимой косой паховой грыжи хирургами была предложена операция грыжесечения, но данное оперативное вмешательство затруднялось низким числом тромбоцитов. В связи с необходимостью планового хирургического вмешательства и подготовки к операции больной был госпитализирован в отделение гематологии Клиники Самарского государственного медицинского университета.

Аллергологический и семейный анамнез не отягощен.

При поступлении 22.11.2010 состояние удовлетворительное. Вес 75 кг, рост 178 см. Кожа обычной окраски, отмечаются единичные петехии на голенях и правом плече. В области боковой поверхности грудной клетки и на коже бедер отмечаются бледно-розовые стрии. Подкожные лимфатические узлы не увеличены. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные. Пульс правильный, удовлетворительного наполнения и напряжения, 88 в минуту. АД 120 и 80 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Патологии органов мочевыделения при осмотре нет.

При обследовании больного в общем анализе крови выявлены следующие изменения: гемоглобин 169 г/л, эритроциты $5{,}65\times10^{12}$/л, лейкоциты $9{,}0\times10^{9}$/л, тромбоциты 36×10^{9}/л, эозинофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 59%, лимфоциты 35%, моноциты 5%. Миелограмма пациента: плазмоциты 1,4% (норма 0,8-1,8%), миелобласты 0,4% (0,7-1,1%), промиелоциты 2,0% (1,9-3,7%), миелоциты нейтрофильные 10,6% (4,5-10,7%), метамиелоциты нейтрофильные 9,3% (7,1-9,9%), палочкоядерные нейтрофилы 13,0% (10,0-14,8%), сегментоядерные нейтрофилы 23,2% (17,4-26,0%), миелоциты эозинофильные 1,8% (0,2-1,2%), метамиелоциты эозинофильные 1,1% (0,3-0,9%), зрелые эозинофилы 2,4% (1,1-2,3%), лимфоциты 13,7% (8,3-14,1%), моноциты 2,6% (0,5-2,7%), мегакариоциты 0,1% (0,06-0,14%), проэритробласты 0,4% (0,3-0,9%), эритробласты базофильные 4,2% (3,2-5,6%), эритробласты полихроматофильные 11,2% (10,3-17,7%), эритробласты оксифильные 3,8% (5,8-8,8%), эритробластические элементы (суммарно) 21,2% (20,7-29,9%), лейкоцитолиз 93/500 (59,0-104,0/1000).

Гемостазиограмма пациента: международное нормализованное отношение 1,04, активированное частичное тромбопластиновое время 34,2 с, фибриноген 2,91 г/л, тромбиновое время 17,2 с, антитромбин III 90%, агрегация тромбоцитов с АДФ 24,6 с (норма 11,8-16,2 с), агрегация с коллагеном 30,2 с (норма 14-18 с), агрегация с универсальным индуктором агрегации 28 с (норма 14-17 с). В биохимическом анализе крови содержание общего белка в норме – 71,1 г/л, количество α-1 глобулинов 2,84%, α-2 глобулинов 5,57%, β-глобулинов 9,99%, γ-глобулинов 15,2%, аланинаминотрансфераза 14,6 Е/л, аспартатаминотрансфераза 16,2 Е/л, билирубин 17,2 мкмоль/л, креатинин 54 мкмоль/л, холестерин 3,96 ммоль/л. Кровь на HBsAg и антитела к гепатиту С и ВИЧ – результат отрицательный. Антитела к ДНК и антиядерные антитела не выявлены. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости патологии не выявило. Пациенту был поставлен диагноз: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, хроническое течение. В связи с отказом от лечения преднизолоном, а также от спленэктомии, с целью подготовки к плановому оперативному вмешательству пациенту 22.11.2010 был назначен революйд внутрь в дозе 50 мг 1 раз в день.

Периферическая кровь у больного 26.11.2010: уровень гемоглобина 169 г/л; эритроциты $5{,}74\times10^{12}$/л; лейкоциты $9{,}1\times10^{9}$/л; тромбоциты 48×10^{9}/л; лейкоформула: базофилы 1%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 47%, лимфоциты 46%, моноциты 5%; СОЭ 4 мм/ч.

Общий анализ крови от 30.11.2010: уровень гемоглобина 161 г/л; эритроциты $5{,}4\times10^{12}$/л; лейкоциты $9{,}33\times10^{9}$/л; тромбоциты 183×10^{9}/л; лейкоформула: эозинофилы 5%, сегментоядерные нейтрофилы 48%, лимфоциты 35%, моноциты 12%; СОЭ 1 мм/ч.

Общий анализ крови от 06.12.10: уровень гемоглобина 164 г/л, эритроциты $5{,}48\times10^{12}$/л, лейкоциты $9{,}88\times10^{9}$/л, тромбоциты 241×10^{9}/л, лейкоформула: эозинофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 51%, лимфоциты 37%, моноциты 10%, СОЭ 5 мм/ч.

07.12.2010 пациент был выписан из отделения гематологии для дальнейшего лечения в хирургическом отделении Клиники Самарского государственного медицинского университета. 14.12.2010 число тромбоцитов составляло 110×10^{9}/л, больному была проведена операция грыжесечения по Лихтенштейну, без осложнений. Через месяц после выписки из хирургического отделения число тромбоцитов 60×10^{9}/л.

Данное наблюдение показывает возможность применения революйда у пациента с хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпурой для подготовки к плановому оперативному вмешательству. Возможно применение препарата коротким курсом длительностью 8-15 дней для повышения числа тромбоцитов и снижения риска интраоперационного кровотечения у больного ИТП с сохраненной селезенкой. Безопасный уровень тромбоцитов более 100×10^{9}/л у нашего пациента сохранялся на протяжении недели после отмены препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдкин И.Л., Кондурцев В.А., Степанова Т.Ю., Бобылев С.А Основы клинической гемостазиологии. – Самара: Изд-во Офорт, 2009. – 436 с.
2. Рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры // Русский мед. журн. – 1998. – № 1. – С. 52-53.
3. Berchtold P., McMillan R. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults // Blood. – 1989. – Vol. 74. – P. 2309-2317.
4. Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura // Am. J. Health. Syst. Pharm. – 2009. – Vol. 66 (2 Suppl 2). – P.11-21.
5. Chouhan J.D, Herrington J.D. Treatment options for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura

in adults: focus on romiplostim and eltrombopag // Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 30(7). – P. 666-683.
6. Cook L, Cooper N. Eltrombopag – a novel approach for the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: review and safety considerations // Drug. Des. Devel. Ther. – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 139-145.
7. George J.N. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura // Thromb .Hemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 1664-1672.
8. Ghanima W, Bussel J.B. Thrombopoietic agents in immune thrombocytopenia // Semin. Hematol. – 2010. – Vol. 47(3). – P. 258-265.
9. Kiefel V., Santoso S., Kaufmann E., Muller-Eckhardt C. Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura // Br. J. Haematol. – 1991. – Vol. 79. – P. 256-262.
10. McMillan R., Tani P., Millard F. [et al.]. Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP // Blood. – 1987. – Vol. 70. – P. 1040-1045.
11. Stasi R, Evangelista ML, Amadori S. Novel thrombopoietic agents: a review of their use in idiopathic thrombocytopenic purpura // Drugs. – 2008. – Vol. 68(7). – P. 901-912.
12. Van Leeuwen E.F., van der Ven J.T., Engelfriet C.P., von dem Borne A.E. Specifity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia // Blood. – 1982. – Vol. 59. – P. 23-26.

Куртов Игорь Валентинович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, заведующий отделением гематологии клиники госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. (846) 241-91-50, (846) 241-92-85, e-mail: sam-med@mail.ru

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. (846) 264-79-72, (846) 241-92-85, e-mail: Dagi2006@rambler.ru

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. (846) 264-79-72, (846) 241-92-85, e-mail: maxlife2004@mail.ru

Фатенкова Елена Сергеевна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, тел. (846) 241-91-50, (846) 241-92-85, e-mail: efatenkova@rambler.ru

ТЕЗИСЫ ЛЕКЦИИ

УДК 616-006.04:616-08-039.32
© Дж.А. Радосевич, 2011

Дж.А. Радосевич [1,2]

РОЛЬ ОКИСИ АЗОТА В ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА – МЕНЯЕМ СПОСОБ, КОТОРЫМ МЫ ЛЕЧИМ БОЛЬНЫХ

[1]CMBOD, Стоматологический колледж, университет Иллинойса, г. Чикаго, США
[2]Медицинский колледж министерства по делам ветеранов Джесси Брауна, г. Чикаго, Илл., США

J.A. Radosevich

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN HUMAN TUMORS – CHANGING THE WAY WE TREAT PATIENTS

Nitric Oxide is a free radical that is produced by every normal cell in the body at very low levels. Depending on the cell and tissue type, the physiological role that Nitric Oxide plays can be very diverse. It is now universally accepted that human solid tumors arising throughout the body can also produce Nitric Oxide, and that there is a spectrum of expression within tumors arising within a given tissue, as well as over the course of disease progression. Nitric Oxide produced by tumors is significantly greater in magnitude than that produced by normal cells. In order to study the mechanisms by which this over expression of Nitric Oxide influenced the biology of these tumors cells, we set out to produce a model system which replicates what is seen in the clinical setting. In order to do this, we began by exposing comparatively low Nitric Oxide producing cell lines (parent) to long-term and increasing doses of Nitric Oxide. This resulted in cell lines that were adapted to comparatively high levels of Nitric Oxide (High Nitric Oxide or HNO cells), which remained morphologically identical to the parent cell line. The HNO cells in general all grow faster, clone better, have faster migration rates, are more resistant to chemotherapy drugs/X-rays/UV/heat/pH/Calcium levels etc. In addition, these HNO cells have tumor stem cell “like” properties including: ALDH expression, CD antigen expression, and Hoechst 33342 dye uptake negative. They are also programmed to be apoptosis resistant and along with HIF-1 up-regulation, they are also programmed to be more resistant to anaerobic conditions. Understanding the biological roles of Nitric Oxide in human tumors provides us with insights as to how we have to change the way we treat cancer patients.

Окись азота – это свободный радикал, продуцируемый каждой нормальной клеткой организма в очень небольших количествах. В зависимости от типа клетки и ткани физиологическая роль, которую играет окись азота, может быть очень разной. Сейчас является общеизвестным, что солидные опухоли человека, возникающие повсюду в организме, могут также продуцировать окись азота, и что существует целый спектр экспрессии внутри опухолей, возникающих внутри конкретной ткани, так же, как и в процессе прогрессирования опухоли. Окись азота продуцируется опухолями в значительно большем количестве, чем нормальными клетками. Чтобы изучить механизмы, посредством которых эта избыточная экспрессия окиси азота влияет на биологию опухолевых клеток, мы разработали модельную систему, воспроизводящую то, что наблюдается в клинических условиях. Для этого мы начали подвергать линии клеток, продуцирующих относительно небольшие количества окиси азота (родительские), длительному воздействию окиси азота в возрастающих дозах. Это привело к получению клеточных линий, адаптированных к сравнительно высоким уровням окиси азота (High Nitric Oxide или HNO клеток), остававшихся при этом морфологически идентичными родительской клеточной линии. Клетки HNO вообще все растут быстрее, клонируются лучше, имеют более высокие скорости миграции, более резистентны к химиотерапевтическим препаратам, рентгеновскому облучению, ультрафиолету, прогреванию, уровням pH, кальция и т.д. Кроме того, эти клетки HNO обладают свойствами, «похожими» на свойства опухолевых стволовых клеток, а именно: экспрессией ALDH, экспрессией антигена CD и отсутствием поглощения краски Hoechst 33342. Они также программируются на резистентость к апоптозу и, вместе с повышенной регуляцией HIF-1, программируются на то, чтобы быть более резистентными к анаэробным условиям. Понимание биологических ролей окиси азота в опухолях человека позволяет нам предположить, как можно изменить способы лечения раковых больных.

Радосевич Джон Джеймс, доктор медицины, доктор философии, профессор кафедры стоматологии и диагностических наук университета Иллинойса Чикаго, США. Center for Molecular Biology of Oral Diseases; 801 S. Paulina; Chicago, Illinois, 60612, USA, e-mail: jrados@uic.edu

Автор выражает благодарность за помощь в работе своим коллегам: Abdullah Onul[1,2,3], Eftychia Gouvas[1,2,3], Kim Elseth[1,2,3], Benjamin J. Vesper[1,2,3], William Paradise[1,2,3], G. Kenneth Haines III[4], Humberto De Vitto[5], Franklin D. Rumjanek[5], and Gabor Tarjan[6]

[1]CMBOD, College of Dentistry, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA; [2]Department of Oral Medicine and Diagnostic Sciences, College of Dentistry, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA; [3]Jesse Brown VAMC, Chicago, IL, USA; [4]Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; [5]Univeridade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Bioquimica Medica, Rio de Janeiro, Brazil; [6]Department of Pathology, John H. Stroger, Jr. Hospital of Cook County, Chicago, IL, USA

УДК 616.5-001-056.3-053.3:612.015.3
© Д.А. Безрукова, А.А. Джумагазиев, Н.А. Степина, 2011

Д.А. Безрукова[1], А.А. Джумагазиев[1], Н.А. Степина[2]

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ СЛЮНЫ И СЫВОРОТКИ КРОВИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]МУЗ «ГКБ № 4 им. В.И. Ленина» Детская поликлиника № 1, г. Астрахань

Нестабильность клеточных мембран является одним из важнейших звеньев в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе и атопического дерматита. Изучение окислительной модификации белков и их использование с прогностической целью является важным аспектом в решении данной проблемы.
Ключевые слова: *аллергические болезни, атопический дерматит, прогнозирование, профилактика, дети.*

D.A. Bezrukova, A.A. Djumagaziev, N.A. Stepina

OXIDATIVE MODIFICATION OF SALIVA AND BLOOD PROTEINS IN CHILDREN SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITIS

The instability of cellular membranes is one of the most important section in pathogenesis of many chronic diseases, including athopic dermatitis. The study of oxidative modification of saliva and blood proteins in children suffering from atopic dermatitis and their use for prognosis is an important aspect in the decision of this problem.
Key words: *allergic diseases, atopic dermatitis, prognosis, preventive maintenance, children.*

По данным эпидемиологических исследований, выполненных в РФ, аллергическими болезнями (АБ) страдает до 25% детского населения [1]. Наиболее заметен рост заболеваемости среди детей первого года жизни, в группе которых атопия регистрируется в каждом третьем случае [7]. Начинаясь в раннем возрасте, атопический дерматит (АтД) у детей быстро принимает хроническое течение. По степени негативного влияния на качество жизни АтД сравним с такими серьезными состояниями, как псориаз, сахарный диабет, а материальный ущерб от этого заболевания является значительным, поскольку лечение АтД – серьезная финансовая проблема для семьи и здравоохранения в целом [6]. Актуальность проблемы также обусловлена патоморфозом течения АтД у современных детей. АтД является первой клинической манифестацией «аллергического марша» и существенным фактором риска формирования аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. Примерно у 40-50% детей с АтД к 3-4 годам развивается бронхиальная астма [2, 3]. При окислении белки могут образовывать альдегидные и кетонные группировки аминокислотных остатков [5]. В результате происходит либо образование продуктов с высокой функциональной активностью, либо инактивация активных центров ферментов, либо модификация белковых молекул, что может вносить определенный вклад в патогенез атопической патологии [3].

Цель исследования: определить содержание продуктов окислительной модификации белков (2,4-дифенилгидразонов) в сыворотке крови и в слюне у детей с АтД.

Материалы и методы. Изучены процессы перекисного окисления белков (ПОБ) в слюне среди детей первого года жизни: на доклиническом этапе – у детей с риском АтД (n=78), при проявлениях АтД (n=53) и у детей с установленным диагнозом АтД (n=36). Забор смешанной слюны проводился не ранее чем через два часа после приема пищи, при условии отсутствия заболеваний со стороны респираторного тракта. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями условно здоровых детей (n=51).

Оценку интенсивности окислительной модификации белков проводили по методу R.L. Levine (1990) в модификации Е.Е. Дубининой (1995). Принцип последнего основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (ДНФГ) с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразона [5]. Используемые в настоящем исследовании длины волн (356, 370, 430 нм) позволили оценить уровень окислительной деструкции белков в слюне и крови.

Результаты. При обследовании детей грудного возраста с диагнозом АтД, независимо от стадии болезни, установлено, что интенсивность процессов ПОБ в сыворотке крови и слюне у них выше по сравнению с условно здоровыми детьми. Об этом свидетельствуют средние значения оптической плотности образовавшихся динитрофенилгидразонов, характеризующих интенсивность процессов ПОБ (табл. 1).

При получении достоверных различий в показателях ПОБ как в слюне, так и в сыворотке крови между группой детей с клиническими проявлениями АтД и группой условно здоровых детей, возникла необходимость сопоставить данные показатели. По результатам проведенного корреляционного анализа, можно отметить, что наиболее высокая корреляция (прямая, сильная) показателей ПОБ слюны и сыворотки крови отмечена в группе детей с установленным АтД при 356 нм–r=+0,98 (p<0,01), в группе условно здоровых данный показатель не-

сколько ниже, но связь между признаками остается прямой и сильной – r=+0,83 (p<0,01). Наименее выражена корреляция ПОБ слюны и сыворотки крови в группе больных АтД и условно здоровых детей при 430 нм, однако они остаются прямыми средней силы – r=+0,58 (p<0,02), и r=+0,35 (p<0,05) соответственно.

Таким образом, манифестация АтД сопровождается достоверным повышением всех видов карбонильных производных, как в сыворотке крови, так и в смешанной слюне. После полученной достоверной разницы в результатах уровня ПОБ в слюне детей первого года жизни с клиническими проявлениями АтД и у здоровых детей, были проанализированы показатели ПОБ в слюне у детей в доклинический период АтД. Установлено, что среди детей с реализацией риска АтД на первом году жизни, показатели ПОБ в среднем были достоверно выше в доклиническом периоде и составляли 0,088±0,010 (при 356 нм), 0,091±0,020 (при 370 нм), 0,390±0,009 (при 430 нм) и были сопоставимы с показателями ПОБ детей с клиническими проявлениями АтД (0,093±0,010; 0,096±0,010; 0,046±0,007; p>0,05), что позволило расценивать данные процессы как напряженность резервно-адаптационных возможностей организма, готовых к срыву в виде проявлений АтД.

Учитывая низкие концентрации белкового компонента в слюне, все полученные результаты выражались в цифрах, значительно меньше единицы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели ПОБ в слюне и сыворотке крови в единицах оптической плотности у грудных детей (M±m)

Группа	Показатели ПОБ					
	356 нм		370 нм		430 нм	
	в слюне	в крови	в слюне	в крови	в слюне	в крови
Здоровые	0,043±0,006	3,830±0,100	0,041±0,006	3,290±0,100	0,027±0,008	2,080±0,100
Общая гр. с АтД	0,093±0,010 (p<0,005)*	4,330±0,070 (p<0,001)*	0,096±0,010 (p<0,05)*	2,940±0,090 (p<0,02)*	0,046±0,007 (p<0,05)*	2,340±0,060 (p<0,05)*

Таким образом, исследование уровня показателей интенсивности перекисного окисления белков в слюне можно рассматривать в качестве неинвазивного метода динамического контроля за состоянием здоровья детей первого года жизни. Ограничением данного метода является возрастной аспект, так как слюнные железы новорожденного недостаточно дифференцированы и полноценно начинают функционировать только с 3–4 месяцев жизни; в первые месяцы жизни слюна выделяется в небольшом количестве.

Интерпретируя вышеуказанное в числовые выражения, можно отметить, что процессы ПОБ в смешанной слюне и сыворотке крови у детей первого года жизни можно использовать в качестве дополнительных прогностических коэффициентов (ПК) развития АтД. ПК может иметь положительный (+) и отрицательный (-) знак. При работе с прогностическими таблицами необходимо суммировать ПК, соответствующих признакам, выявленным у конкретного ребенка. При достижении суммы уровня +13,0 баллов и более прогнозировалась высокая (95% и более) вероятность развития АтД на первом году жизни. Полученные результаты при общей сумме от (+10) до (+13) баллов также должны быть учтены при проведении профилактических мероприятий, поскольку данные свидетельствуют с 90-95% вероятностью о реализации риска прогнозируемого АтД на первом году жизни ребенка [4].

Как показывает исследование, данные ПК имеют высокую и средней силы значимость. Значения ПК снижаются с уменьшением длины волны, так как с увеличением оптической плотности показатели ПОБ становятся более чувствительны к другим изменениям в состоянии ребенка, становятся более вариабельны, менее специфичными (табл. 2).

Таблица 2

Прогностическая информативность окислительной модификации белков (ОМБ) слюны и сыворотки крови для развития АтД у детей первого года жизни

Прогностический признак	Диапазон признака	ПК
ОМБ сыворотки крови выше 4,33 (ед. опт. плотности) при длине волны 356 нм	Да/Нет	7,46 / -1,02
ОМБ сыворотки крови выше 2,94 (ед. опт. плотности) при длине волны 370 нм	Да/Нет	5,32 / -0,78
ОМБ сыворотки крови выше 2,34 (ед. опт. плотности) при длине волны 430 нм	Да/Нет	3,89 / -0,69
ОМБ слюны выше 0,096 (ед. опт. плотности) при длине волны 356 нм	Да/Нет	6,94 / -0,87
ОМБ слюны выше 0,093 (ед. опт. плотности) при длине волны 370 нм	Да/Нет	4,13 / -0,71
ОМБ слюны выше 0,046 (ед. опт. плотности) при длине волны 430 нм	Да/Нет	2,87 / -0,46

Наибольшую прогностическую значимость имеют показатели ПОБ в сыворотке крови при 356 нм (ПК=+7,46), и в слюне при 356 нм (ПК=+6,94).

Выводы. Окислительная деструкция белков является доклиническим индикатором повреждения ткани при формировании атопического дерматита у детей грудного возраста. Исследование перекисного окисления белков в слюне у детей первого года жизни может рассматриваться как неинвазивный метод динамического

контроля за состоянием здоровья данной категории детей, а также использовать в качестве дополнительных критериев при составлении прогноза атопического дерматита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И. Современный взгляд на проблему лечения аллергических болезней у детей // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 4-8.
2. Гребенюк В.Н. Антигистаминные препараты в патогенетическом лечении аллергодерматозов у детей // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 58-60.
3. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. [и др.]. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях // Сучасні проблеми токсикологіі. – 2005. – № 3. – С. 33-36.
4. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. – Ленинград: Медицина, 1990 – 176 с.
5. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков // Усп. совр. Биол. – 1993. – Т. 113, № 1. – С. 71-79.
6. Намазова-Баранова Л.С. [и др.] Оценка влияния атопического дерматита на качество жизни семьи больного ребенка // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 62-67.
7. Ревякина В.А. Перспективы развития детской аллергологической службы в РФ // Аллерг. и иммунол. в педиатр. – 2003. – № 4. – С. 7-9.

Безрукова Дина Анваровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Степина Наталья Анатольевна, заведующая детской поликлиникой № 1 МУЗ «ГКБ № 4 им. В.И. Ленина», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Украинская, 12, тел. (8512) 31-78-23, e-mail: sty-natali@yandex.ru

УДК 616-092.19

© Т.Б. Воробьева, 2011

Т.Б. Воробьева

ИММУНОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ ПЕРЕНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Показано, что внутриутробная гипоксия плода сопровождается снижением уровня трофобластического бета-глобулина и термостабильной плацентарной щелочной фосфатазы в плаценте, более заметным при асфиксии плода, как при срочных, так и запоздалых родах, а также снижением альфа-фетопротеина в пуповинной сыворотке при угрожающей или наступившей асфиксии плода.

Ключевые слова: *гипоксия плода, переношенная беременность, белки плаценты и плода.*

T.B. Vorobyeva

IMMUNOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF INTRAUTERINE FETAL HYPOXIA AT POSTTERM PREGNANCY

It is shown that the fetal hypoxia characterized by decreasing of trofoblastspesific beta-globulin and termostabile placental alkaline phosphatase in placental tissue, more noticed at fetal asphyxia as in delivery at term and in delayed labor, as well as by decreasing of alfa-fetoprotein in fetal blood at fetal asphyxia.

Key words: fetal hypoxia, postterm pregnancy, fetal and placental proteins

Внутриутробная гипоксия плода и асфиксия новорожденного являются серьезным осложнением беременности и занимают 21-45% в структуре всей перинатальной патологии [2]. Причиной гипоксии плода могут быть деструктивные процессы в плаценте. Старение плаценты сопровождается снижением скорости синтеза белков, необходимых для функционирования фетоплацентарного комплекса. Поэтому часто гипоксия плода развивается при переношенной беременности и приводит к антенатальной гибели плода, которая увеличена по сравнению со срочными родами в 3-5 раз [1, 2]. Важную роль в развитии и созревании плода играют эмбриос-

пецифические (альфа-фетопротеин) и плацентарные (термостабильная щелочная фосфатаза, трофобластический бета-глобулин) белки [3, 4, 5, 6].

Цель исследования: изучить характер изменений эмбриоспецифического и плацентарных белков в кровотоке матери и плода при запоздалых родах, осложнившихся гипоксией плода.

Материалы и методы. Исследовано 75 женщин с запоздалыми родами и 60 женщин со срочными родами. С целью уточнения срока беременности изучался анамнез рожениц (соматический и акушерский), проводилось клиническое обследование женщин. В сыворотках крови рожениц и плодов и в плаценте иммунохимическими методами исследовали концентрации 3-х белков. Для количественного определения трофобластического бета-глобулина (ТБГ) и термостабильной плацентарной щелочной фосфатазы (ТПЩФ) использовали оригинальные тест-системы, сформированные с антисыворотками, полученными иммунизацией кроликов, а для определения альфа-фетопротеина (АФП) – коммерческие моноспецифические тест-системы.

Результаты. Внутриутробная гипоксия плода – самое частое осложнение запоздалых родов – выявлена у 44 (58,7%) женщин с переношенной беременностью (I группа) и у 14 (23,3%) женщин, родивших в срок (II группа). Асфиксия наблюдалась в 11 случаев запоздалых родов (14,7%) и только в 5 – срочных родов (8,3%) ($p<0,05$).

Уровень АФП в пуповинной сыворотке снижался при угрожающей или наступившей асфиксии плода как в I, так и во II группе (табл.). В случае же хронической гипоксии плода уровень этого белка при срочных родах снижался меньше, а в условиях перенашивания даже повышался ($p<0,05$).

ТБГ в сыворотке матери при гипоксии несколько повышался как при срочных, так и в случае запоздалых родах, но колебания значений в индивидуальных образцах были весьма велики ($p<0,05$). Вероятно, это обусловлено нарушением маточно-плацентарного барьера и повышенным попаданием белка в материнское русло. Более показательно изменение ТБГ при наличии гипоксического синдрома в ткани плаценты. Содержание белка в этих пробах снижалось при хронической гипоксии плода и становилось еще меньше при асфиксии плода ($p<0,05$).

Таблица

Содержание белков фетоплацентарного комплекса в биопробах

Срок беременности (недели)	Характер осложнения	АФП в пуповинной сыворотке	ТБГ в сыворотке роженицы	ТПЩФ в сыворотке роженицы	ТБГ в плацентарной ткани	ТПЩФ в плацентарной ткани
40-42	Хр.гипоксия	38,8±7,2	195,0±39,6	10,0±1,9	60,0±2,0	1260,0±403,6*
	Асфиксия	32,0±13,2	176,0±39,2	10,0±0	40,0±0	592,0±201,8*
	Без гипоксии	43,2±4,3	185,0±13,0	10,0±0,6	66,8±6,0	1961,8±199,2
42-44	Хр. гипоксия	26,0±3,2	132,0±11,0	14,3±1,1	39,3±3,2	703,4±107,7
	Асфиксия	19,0±2,8	136,0±26,1	14,0±2,1	34,0±3,1	504,0±118,7
	Без гипоксии	23,0±2,5	119,5±15,0	12,3±1,2	41,6±3,5	644,4±83,1

Примечание: $p>0,05$; * - $p<0,05$

Концентрация ТПЩФ в сыворотке при родах в 40-42 недели не зависела от наличия гипоксии плода, а при родах в 42-44 недели несколько повышалась при наличии этого осложнения. В плацентарной ткани количество фермента падало на 30% при осложнении срочных родов гипоксией плода и достигало трети от исходного уровня при угрожающей или начавшейся асфиксии. В условиях переношенной беременности снижение уровня ТПЩФ нами было отмечено лишь при асфиксии плода. При хронической гипоксии плода этот показатель оказался чуть выше, чем в родах без гипоксии плода.

Выводы. При асфиксии как доношенного, так и, в меньшей степени, перезрелого плода уменьшается концентрация ТБГ и ТПЩФ в ткани плаценты, снижается АФП в пуповинной сыворотке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булиенко С.Д., Степанковская Г.К., Фогель П.И. Недонашивание и перенашивание беременности. – Киев: «Здоров'я», 1982. – 176 с.
2. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2007. – 773 с.
3. Никулина Д.М., Афанасьева А.В., Парфенова Л.Ф. Идентификация белков «зоны беременности» в биологических жидкостях матери и плода при нормально развивающейся беременности // Акушерство и гинекология. – 1976. – № 10. – С. 58-61.
4. Никулина Д.М., Мамиев О.Б., Воробьева Т.Б., Степанов Б.Г. Способ диагностики осложнений беременности и прогнозирования состояния плода и новорожденного: пат. 2120636 Рос. Федерации. № 95115489/14(026474); заявл. 04.09.1995; опубл. 20.10.1998. – 6 с.

5. Сухарев А.Е., Вайчулис Ю.В., Асфандияров Р.И. [и др.] Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазовые белки в клинико-лабораторной оценке факторов повышенного тромбогеморрагического риска в акушерстве. – М. - Астрахань, 2006. – 282 с.
6. Татаринов Ю.С. Прошлое и будущее онкофетальных белков. Лекция к актовому дню института. – М., 1988. – 23 с.

Воробьева Татьяна Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 611.611-013:577.3:547.96
© О.Г. Ганина, Л.Г. Сентюрова, Л.С. Суркова 2011

О.Г. Ганина, Л.Г. Сентюрова, Л.С. Суркова

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЩЕГО БЕЛКА В ЭПИТЕЛИОЦИТАХ НЕФРОНА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

При изучении содержания и распределения общего белка в эпителиоцитах нефрона выявлены морфофункциональные особенности его отделов в процессе постнатального онтогенеза.
Ключевые слова: *нефрон, эпителиоцит, общий белок.*

O.G. Ganina, L.G. Sentyurova, L.S. Surkova

CHARACTERISTIC OF TOTAL PROTEIN IN NEPHRON EPITHELIAL CELLS IN MAMMALS DEPENDING ON AGE

In the study of the total protein levels and distribution in the epithelial cells of nephron some morphofunctional peculiarities of its parts during postnatal ontogenesis were determined.
Key words*: nephron, epithelial cell, total protein.*

По данным статистического анализа заболеваемости населения РФ заболевания почек прогрессируют как в целом по стране, так и конкретно в Астраханской области [1, 2]. Почки являются одним из основных органов – мишеней для изменяющихся факторов внешней среды и поддержания регуляции внутреннего гомеостаза организма. Поэтому интерес к ним исследователей не случаен [3].

Цель исследования: изучение белкового обмена в эпителиоцитах нефрона как показателя морфофункционального становления органа в постнатальном онтогенезе.

Материал и методы. Исследование было выполнено на 36 интактных белых беспородных крысах самцах. Пробы брали на 1-е сутки (n=9) массой 51±7 г, 7-е сутки (n=9) массой 112±8 г, 14-е сутки (n=9) массой 148 ±6 г, 28-е сутки (n=9) массой 215±8 г в 16:00 часов. Животные содержались в условиях вивария, согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ. Кормление производилось в утренние и вечерние часы. Материал фиксировали в 10%-м растворе формалина, заливали в парафин. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим и прочным зеленым при pH 2,2. Гистологические препараты фотографировали при помощи сканирующего микроскопа – фотометр МФТХ-2М на базе электронного микроскопа IEM-100. Анализ содержания общего белка проводился с помощью программы «Морфолог». При морфологическом исследовании оценивали топографию и содержание белка в эпителиоцитах нефрона в 5-ти точках: эпителиоциты капсулы Шумлянского-Боумена нефрона, проксимального извитого канальца, толстого сегмента петли Генле, дистального извитого канальца и собирательных трубок. Для каждого участка нефрона было получено по 1000 срезов и с них было снято 100 измерений.

Результаты. При анализе результатов исследования было установлено, что у млекопитающих в постнатальный период развития топография общего белка в эпителиоцитах всех отделов нефрона однотипна. Он распределен по всей клетке достаточно равномерно в виде диффузной окраски цитоплазмы. Визуально в постнатальном онтогенезе нами не было выявлено существенной динамики содержания общего белка. Однако при количественной оценке содержания общего белка цитофотометрическим способом была обнаружена выраженная динамика. Так, в процессе постнатального онтогенеза статистически достоверной динамики содержания и распределения белка в эпителиоцитах нефрона капсулы Шумлянского-Боумена нами не было выявлено: в 1-е сутки количество белка составляло 19±3 у.е., на 7-е сутки – 16±4 у.е., 14-е сутки – 17±3 у.е., 28-е сутки – 16±2 у.е. Иная динамика наблюдается в эпителиоцитах проксимального отдела нефрона: в 1-е сутки количество бел-

ка составляло 42±1 у.е., на 7-е сутки последовало увеличение до 80±2 у.е., что является статистически значимым, однако на 14-е сутки количество общего белка заметно снизилось 62±3 у.е. ($p<0,05$), а далее количество общего белка статистически достоверно не изменялось. В толстом сегменте петли Генле соответственно показания содержания общего белка были: 21±2 у.е., 35±4 у.е., 46±5 у.е., 39±4 у.е. Прослеживается статистически достоверная разница увеличения белка вплоть до 14 суток с последующим снижением ($p<0,05$).

В отличие от проксимального отдела в эпителиоцитах дистального отдела нефрона не наблюдалось существенных колебаний содержания и распределения общего белка ($p>0,05$),. В 1-е сутки количество белка составляло 25±3 у.е., на 7-е сутки – 25±2 у.е., 14-е сутки – 30±5 у.е., 28-е сутки – 21±2 у.е.

Аналогичная динамика наблюдалась и в эпителиоцитах собирательных трубок ($p>0,05$),: 1-е сутки количество белка составляло 13±4 у.е., на 7-е сутки – 14±2 у.е., 14-е сутки – 13±3 у.е., 28-е сутки – 15±4 у.е.

Выводы. Содержание общего (суммарного) белка может являться показателем функциональной активности структурного отдела нефрона. Содержание общего (суммарного) белка в проксимальном отделе нефрона подвержено возрастным колебаниям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мирошников В.М. Важнейшие проблемы урологии. – М., 2004. – 240 с.
2. Храйчик Д.Е., Седор Д.Е., Ганц М.Б. Секреты нефрологии. – СПб.: Невский Диалект, 2001. – 303 с.
3. Чиж А.С. Нефрология в терапевтической практике. URL: http:/www/ uroweb.ru (дата обращения: 04.04.2011).

Ганина Ольга Григорьевна, старший преподаватель кафедры информатики, физики и математики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-53-25

Сентюрова Людмила Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-53-25

Суркова Лариса Семеновна, кандидат медицинских наук, профессор АГМА, заведующая кафедрой информатики, физики и математики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-53-25

УДК 612.82:616-053.81

© Н.А. Горст, С.Н. Лычагина, В.Р. Горст, М.В. Полукова, А.М. Варганова, 2011

Н.А. Горст[1], С.Н. Лычагина[1], В.Р. Горст[2], М.В. Полукова[3], А.М. Варганова[1]

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕНСОРНОГО ВОСПРИЯТИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА АСТРАХАНСКИХ СТУДЕНТОВ

[1]ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[3]НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

В работе изучены индивидуальные и типологические особенности сенсорного восприятия и функциональной межполушарной симметрии – асимметрии астраханских студентов. Выявлено 7 различных типов сенсорного восприятия и 3 варианта функциональной симметрии-асимметрии полушарий головного мозга. На основании полученных результатов разработана классификация микропрофилей высшей нервной деятельности.

***Ключевые слова**: головной мозг, сенсорное восприятие, ассиметрия.*

N.A. Gorst, S.N. Lychagina, V.R. Gorst, M.V. Polukova, A.M. Varganova

INLIVIDUAL TYPOLOGICAL FEATURES OF SENSORY PERCEPTIONS AND FUNCTIONAL INTERHEMISPHERIC BRAIN ASYMMETRY OF ASTRAKHAN STUDENTS

We studied the individual and typological features of sensory and functional interhemispheric symmetry – asymmetry in Astrakhan students. Seven different types of sensory perception and 3 variants of functional symmetry-asymmetry of the cerebral hemispheres were identified. Based on these results, a microprofile higher nervous activity classification was worked out.

***Key words**: brain, sensory perception, asymmetry.*

В настоящее время одной из важнейших проблем физиологии и медицины является выявление индивидуально-типологических различий высшей нервной деятельности человека [2, 3].

Цель исследования: выявление индивидуально-типологических различий сенсорного восприятия и функциональной межполушарной асимметрии у студентов в переходный период онтогенеза от юности к ранней взрослости.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 137 студентов (102 девушки и 35 юношей) Астраханского государственного университета в возрасте от 17 до 23 лет. Ведущий канал восприятия оценивался методом «Мои физические чувства в процессе обучения и работы» [4]. Изучение функциональной симметрии-асимметрии полушарий осуществлялось путем определения стиля обучения и мышления (СОМ) [4]. Статистическая обработка материалов проводилась на ЭВМ по программе Excel. При анализе данных по функциональной межполушарной ассиметрии (ФМА) вычислялся коэффициент асимметрии [1].

Результаты. Было показало, что среди студентов правополушарное доминирование встречается в 21,9% (n=30), то есть у данных испытуемых преобладает правополушарная стратегия мышления. Левополушарное доминирование выявлено в 9,5% случаев (n=13), что свидетельствует о преобладании левополушарной стратегии мышления. Большинство испытуемых (68,6%; n=94) характеризуются по итогам метода СОМ преобладанием равнополушарной стратегии мышления. Средний коэффициент ассиметрии (КАс) был равен 5,6%. Равнополушарная стратегия мышления, основанная на межполушарном взаимодействии, с современных позиций может рассматриваться как наиболее эффективный способ познания действительности.

Исследования преобладающей сенсорной модальности позволили установить 7 типов сенсорного восприятия. Мономодальные типы (51,1%; n=70) с преобладанием одного канала сенсорного восприятия информации: визуального (27,0%; n=37), аудиального (17,5%; n=24) или кинестетического (6,6%; n=9). Бимодальные типы (34,3%; n=47) с преобладанием в равной мере двух сенсорных каналов: зрительного и слухового (18,9%; n=26); зрительного и кинестетического (8,8%; n=12); слухового и кинестетического (6,6%; n=9). Полимодальный сенсорный тип, при котором, в равной степени, используются все три (слуховой, зрительный и кинестетический) информационных канала (14,6%; n=20). При индивидуальном сопоставлении ведущей модальности сенсорного восприятия с характеристиками ФМАс у астраханских студентов было выявлено 19 различных микропрофилей высшей нервной деятельности: 1 – визуальный микропрофиль с преимущественно равнополушарной (РП) стратегией мышления (19,0%; n=26); 2 – аудиальный микропрофиль с преимущественно равнополушарной (РП) стратегией мышления (10,9%; n=15); 3 – кинестетический микропрофиль с преимущественно равнополушарной (РП) стратегией мышления (3,6%; n=5); 4 – визуальный микропрофиль с преимущественно правополушарной (ПП) стратегией мышления (3,6%; n=5); 5 – аудиальный микропрофиль с преимущественно правополушарной (ПП) стратегией мышления (5,1%; n=7); 6 – кинестетический микропрофиль с преимущественно правополушарной (ПП) стратегией мышления (2,9%; n=4); 7 – визуальный микропрофиль с преимущественно левополушарной (ЛП) стратегией мышления (4,4%; n=6); 8 – аудиальный микропрофиль с преимущественно левополушарной (ЛП) стратегией мышления (1,5%; n=2); 9 – бимодальный микропрофиль (визуал, аудиал) с преимущественно равнополушарной (РП) стратегией мышления (12,4%; n=17); 10 – бимодальный микропрофиль (визуал, кинестетик) с преимущественно равнополушарной (РП) стратегией мышления (6,6%; n=9); 11 – бимодальный микропрофиль (аудиал, кинестетик) с преимущественно равнополушарной (РП) стратегией мышления (4,4%; n=6); 12 – бимодальный микропрофиль (визуал, аудиал) с преимущественно с правополушарной (ПП) стратегией мышления (11,7%; n=16); 13 – бимодальный микропрофиль (визуал, кинестетик) с преимущественно правополушарной (ПП) стратегией мышления (4,4%; n=6); 14 – бимодальный микропрофиль (аудиал, кинестетик) с преимущественно правополушарной (ПП) стратегией мышления (1,5%; n=2); 15 – бимодальный микропрофиль (визуал, аудиал) с преимущественно левополушарной (ЛП) стратегией мышления (2,2%; n=3); 16 – бимодальный микропрофиль (визуал, кинестетик) с преимущественно левополушарной (ЛЛ) стратегией мышления (2,2%; n=3); 17 – полимодальный микропрофиль (визуал, аудиал, кинестетик) с преимущественно равнополушарной (РП) стратегией мышления (2,2%; n=3); 18 – полимодальный микропрофиль (визуал, аудиал, кинестетик) с преимущественно правополушарной (ПП) стратегией мышления (0,7%; n=1); 19 – полимодальный микропрофиль (визуал, аудиал, кинестетик) с преимущественно левополушарной (ЛП) стратегией мышления (0,7%; n=1).

Установление модальности сенсорного восприятия информации и доминирующей стратегии мышления равнополушарной, правополушарной или левополушарной необходимы студентам и преподавателям для индивидуализации образовательного процесса и разработки новых педагогических технологий, а также врачам для диагностики психофизиологического состояния человека и оптимального взаимодействия с пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. – М: Медицина, 1988. – 240 с.
2. Горст Н.А., Горст В.Р., Мамонтова Е.В. Морфофункциональные и психофизиологические характеристики индивидуально-типологических различий. – Астрахань: Изд. дом «Астраханский университет», 2011. – 115 с.
3. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология. – СПб.: Питер, 2001. – 464 с.

4. Сиротюк А.Л. Нейропсихологическое и психофизиологическое сопровождение обучения. – М: ТЦ Сфера, 2003. – 288 с.

Горст Нина Александровна, доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии и морфологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20 а, тел. (8512) 25-17-09, e-mail: aspu@aspu.ru

Лычагина Светлана Николаевна, аспирант кафедры физиологии и морфологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20 а, тел. (8512) 25-17-09, e-mail: aspu@aspu.ru

Горст Виктор Рудольфович, доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Полукова Мария Викторовна, врач ЛФК НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 1, тел. (8512) 33-98-51

Варганова Анастасия Михайловна, магистрант кафедры физиологии и морфологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20 а, тел. (8512) 25-17-09, e-mail: aspu@aspu.ru

УДК 577.1+618.3
© В.О. Гунько, Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, 2011

В.О. Гунько, Т.Н. Погорелова, В.А. Линде

БЕЛКИ-МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития России,
г. Ростов-на-Дону

Установлены различия в белковом профиле плаценты при физиологической беременности и осложненной плацентарной недостаточностью, характеризующиеся значительным снижением экспрессии ряда белков, участвующих в регуляции энергетического обмена, процессах клеточной трансдукции и межклеточного транспорта. Модификация протеомного профиля плаценты является патогенетическим фактором развития осложненной беременности, а плацентарные белки с нарушенной экспрессией могут служить маркерами прогнозирования перинатальной патологии.
***Ключевые слова**: осложненная беременность, белки-маркеры, плацента.*

V.O. Gunko, T. N. Pogorelova, V.A. Linde

PROTEINS-MARKERS OF COMPLICATED PREGNANCY

The differences were revealed in the protein placental profile during the physiological pregnancy and pregnancy complicated with the placental insufficiency characterized by a significant decrease of several protein expression taking part in the energy exchange regulation, cellular transduction and intercellular transportation. The modification of proteomic placental profile is the pathogenic factor of the complicated pregnancy development and placental proteins with the disturbed expression may serve as markers of the perinatal pathology prediction.
***Key words**: pregnancy, protein markers, placenta.*

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности в значительной степени связано с поиском прогностических маркеров осложненной беременности, состояния плода и новорожденного. Поскольку перинатальный период развития связан с глубокими биохимическими преобразованиями не только в организмах матери и плода, но и плаценте, осуществляющей тесную взаимосвязь между ними, изучение последней может дать чрезвычайно ценную информацию о механизмах развития акушерской патологии и патогенезе ряда заболеваний новорожденного [3, 5, 6]. Направленность метаболических процессов в плаценте во многом определяется состоянием ее белкового спектра. Нарушение состава и физико-химических свойств белков плаценты, возможно, является одной из основных причин развития плацентарной недостаточности (ПН), сопровождающей многие осложнения беременности и приводящей к патологии развития плода, а впоследствии и новорожденного [4]. Несмотря на несомненные успехи в решении вопросов профилактики репродуктивных потерь, многие аспекты этой проблемы требуют новых подходов с использованием технологий молекулярной биологии и медицины. В последнее десятилетие интенсивное развитие начали получать технологии протеомного анализа, позволяющие выявить дифференциально экспрессирующиеся белки-маркеры, ассоциированные с развитием определенной патологии [1, 2, 8].

Цель исследования: изучение протеомного спектра плацентарной ткани при физиологической беременности и осложненной плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 20 женщин в возрасте 23-33 лет, у 11 из которых беременность протекала без осложнений, а у 9 – осложнилась ПН, подтвержденной комплексным динамическим клинико-лабораторным обследованием. Материалом исследования служили плаценты, взятые сразу после родов при соблюдении холодового режима. Протеомный анализ плацентарной ткани проводили с помощью двумерного электрофореза в полиакриламидном геле с последующим окрашиванием белков ионами серебра [7]. При анализе фореграмм использовали программу PD Quest, с помощью которой определяли относительный объем белковых пятен, вычисляемый как отношение выраженной в пикселях интенсивности пятна к суммарной интенсивности в пикселях всех пятен на геле. Идентификацию белков после их трипсинолиза проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Autoflex II («Брукер», Германия) с использованием программы Mascot MS Search (Matrix Science, США) и баз данных NCBI и Swiss-Prot. Достоверность различий в белковом спектре плаценты при физиологической беременности и ПН определяли с помощью χ^2-критерия и четырехпольных таблиц сопряженности, используемых при анализе качественных признаков (Statistica 6.0.). Результаты оценивали как статистически значимые при $p<0,05$.

Результаты. В результате проведенных исследований выявлено 32 белка отличия, относительный объем которых при физиологической беременности составляет 1,63-3,4, а при ПН – 0,04-0,06 ($p<0,001$). Из них наиболее важное значение в регуляторных процессах имеют: аннексин А2 и А4, 60 S кислый рибосомальный белок, прохибитин, ингибитор диссоциации Rab, эндоплазматический ретикулярный белок, альфа-субъединица протеасомы, нейтральная альфа-гликозидаза АВ, митохондриальные цитратсинтаза и КоА-изомераза. Отсутствие экспрессии или резкое ее снижение при ПН указанных белков, участвующих в регуляции энергетического обмена, процессах клеточной трансдукции и межклеточного транспорта может существенно изменить метаболическую полноценность плаценты и нарушить гомеостаз в системе мать-плацента-плод. Наряду с этими отклонениями при недостаточности плаценты в ней обнаруживаются белки, относительный объем которых при этом осложнении беременности составляет 2,2-3,63, а при физиологической беременности – 0,05-0,09 ($p<0,001$): эндоплазмин, виментин, митохондриальная α-кетоглутаратдегидрогеназа. Появление этих белков отличия, очевидно, имеет компенсаторное значение и способствует донашиванию осложненной беременности. В то же время, выявленное подавление экспрессии белков отличия, являющихся маркерами ПН, свидетельствует о создании условий, приводящих к формированию данной акушерской патологии, и последующим осложнениям периода новорожденности, в частности развитию энцефалопатии у детей, рожденных женщинами с этим осложнением гестации.

Выводы.

1. Модификация протеомного спектра плаценты является важным патогенетическим фактором развития плацентарной недостаточности.

2. Белки, экспрессия которых отсутствует или появляется в плаценте при осложненной беременности в отличие от физиологической беременности, могут служить маркерами плацентарной недостаточности и прогнозирования перинатальной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Говорун В.М., Арчаков А.И. Протеомные технологии в современной биомедицинской науке // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 10. – Р. 1341-1359.
2. Громов П.С., Целис Х.Э. От геномики к протеомике // Мол. биология. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 597-611.
3. Погорелова Т.Н., Крукиер И.И., Друккер Н.А. Процессы внутри- и межклеточной регуляции в плаценте при физиологической и осложненной беременности // Изв. ВУЗов. Сев. Кав. регион. Ест. науки. – 2005. – С. 57-60.
4. Погорелова Т.Н., Орлов В.И., Друккер Н.А., Крукиер И.И. Молекулярные аспекты плацентарной недостаточности. – Ростов-на-Дону, 1997. – 176 с.
5. Радзинский В.Е., Смалько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – М.: Изд-во РУДН, 2001. – 273 с.
6. Chaddha V., Viero S., Huppertz B., Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency // J. Semin. Fetal Neonatal. Med. – 2004. – Vol .9, № 5. – P. 357-369.
7. Görg A., Postel W., Günther S. The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients // Electrophoresis. – 1988. – Vol. 9, № 9. – P. 531-546.
8. May C., Brosseron F., Chartowski P. [et al.]. Instruments and methods in proteomics // Methods Mol. Biol. – 2011. – Vol. 696. – P. 3-26.

Гунько Виктория Олеговна, научный сотрудник отдела медико-биологических проблем ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития России, Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, тел. (8632) 27-50-77, e-mail. rniiap@yandex.ru

Погорелова Татьяна Николаевна, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела медико-биологических проблем ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития России, Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, тел. (8632) 27-50-77.

Линде Виктор Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития России, Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, тел. (8632) 32-18-40.

УДК 577.152.313: 57.083.3
© А.В. Коханов, О.В. Мусатов, А.А. Мяснянкин, Р.И. Асфандияров, И.С. Ямпольская, 2011

А.В. Коханов[1], О.В. Мусатов[1], А.А. Мяснянкин[2], Р.И. Асфандияров[1], И.С. Ямпольская[1]

РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

В сыворотках крови доноров, беременных различного срока гестации и больных с предполагаемым подъемом уровня плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) проведено сравнительное биохимическое исследование 4-х методов определения этого фермента. Даны характеристики для каждого из тестов индикации ПЩФ: специфичность, чувствительность, воспроизводимость. Наиболее эффективным признан иммуноферментный анализ ПЩФ.
***Ключевые слова**: плацентарная щелочная фосфатаза, иммуноферментный анализ.*

A.V. Kokhanov, O.V. Musatov, A.A. Myasnyankin, R.I. Asfandiyarov, I.S. Yampolskaya

DEVELOPMENT OF TEST SYSTEM FOR QUANTITATIVE ESTIMATTION OF ALKALINE PHOSPHATASE PLACENTAL

In the blood sera of donors, pregnant women of different gestational ages and patients with an estimated rise of the level of placental alkaline phosphatase (PLAP), a comparative biochemical study of 4 methods of determination of this enzyme is conducted. The characteristics from each of the tests of indication of PLAP (specificity, sensitivity and reproducibility) is given. Enzyme-linked immunoassay of PLAP is recognized as the most effective.
***Key words**: placental alkaline phosphatase, enzyme immunoassay*

Щелочные фосфатазы (ЩФ) являются Zn-содержащими гликопротеинами с серином в активном центре, гидролизующими различные фосфатные эфиры при щелочных значениях pH. Оптимум pH лежит в диапазоне pH 8,6—10,1, отсюда ЩФ получила название [1, 2]. Молекулярные массы ЩФ колеблются от 100 до 200 кД, как правило [3]. Повышенный интерес к ПЩФ возник после того, как Fishman W. в 1968 году [6] обнаружил в ткани аденокарциномы легкого, плевральном экссудате и сыворотке больного раком легкого термостабильную щелочную фосфатазу, иммунохимически идентичную плацентарной, которую он назвал по имени больного «изоэнзим Регана». Таким образом, обнаружение в кровотоке фермента плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) имеет важное диагностическое значение при различных физиологических и патологических состояниях организма [1, 3]. Однако, несмотря на установленную ценность данного маркера для диагностики [1, 3], до настоящего времени не налажено коммерческое производство теста на этот белок для нужд практического здравоохранения. Вместе с тем в клинической лабораторной практике давно и широко применяется определение общей ЩФ сыворотки, основанное на оценке его ферментативной активности. Так как нет взаимосвязи между активностью ЩФ и содержанием ПЩФ, неправильно ставить знак равенства между этими двумя анализами. В этой связи существует необходимость разработки тест-системы для индикации сывороточных уровней ПЩФ.

Цель исследования: сравнить эффективность и диагностическую ценность различных методов определения сывороточных уровней плацентарной изоформы щелочной фосфатазы.

Материалы и методы. Для количественного определения ПЩФ в 36 экстрактах тканей применяли методы: двойной радиальной иммунодиффузии (РИД) в агаре по О. Оухтерлони в модификации Н.И. Храмковой и Г.И. Абелева [5] (чувствительность этого классического метода 3-5 мкг/мл), встречного иммуноэлектрофореза по Кону (1970) (чувствительность метода 100-300 нг/мл), метод «ракетного» иммуноэлектрофореза [5] (чувствительность метода 1-3 мкг/мл). Активность ЩФ оценивали фотометрически с применением соответствующих субстратов и красителей после предварительного разделения изоформ различными методами электрофореза в агарозе или в полиакриламидном геле [2, 3].

ПЩФ определяли количественными методами иммуноэлектрофореза или иммунодиффузии после окрашивания преципитатов на щелочную фосфатазу, остальные фосфатазы в единицах Боданского методом электрофореза на агарозе и в ПААГ с применением соответствующих ингибиторов и денситометрии [2].

Для проведения иммуноферментного анализа ИФА [4] на ПЩФ, из полученной на первом этапе моноспецифической антисыворотки выделяли антитела класса IgG сочетанием методов негативной ионообменной хроматографии на ДЕАЕ-целлюлозе и осаждения сульфатом аммония 40% насыщения. Антитела к ПЩФ в концентрации 1 мкг/мл адсорбировались на стрипах или планшетах для иммуноферментного анализа. После инкубации стрипов с исследуемыми образцами сывороток и промывки планшетов, регистрацию результатов ИФА в стрипах или 96-луночных планшетах «Nunc» (Дания) проводили на фотометре с вертикальным ходом луча «Titertech Multiscan» фирмы «Flow Laboratories» (Англия) при длине волны 492 нм в случае использованием субстрата (паранитрофенилфосфата или БАПНА) и красителя из метода Боданского.

Результаты. Активность ЩФ выявлена в 100% во всех сыворотках беременных и доноров. После прогревания в сыворотках сохранялась только активность ПЩФ, ингибируемая фенилаланином. ПЩФ таким методом выявлялась в 68% сывороток беременных и в 3% сывороток доноров. В остальных методах определения щелочной фосфатазы использовался иммунохимический принцип, основанный на реакции антиген (ПЩФ) – антитело. Моноспецифические антисыворотки к ПЩФ получены нами самостоятельно путем гипериммунизации кроликов породы «шиншилла серая» очищенными и полуочищенными препаратами этого фермента. Моноспецифические антисыворотки на ПЩФ использованы для получения иммунодиффузионных и иммуноферментных наборов на ПЩФ.

Чувствительность иммунодиффузионного анализа (ИДА) ПЩФ не отличалась от первого метода, однако за счет иммунохимического принципа специфичность определения ПЩФ составила 100%. Следует обратить внимание, что по сравнению с классическим ИДА чувствительность метода для ТЩФ составила 0,1-0,5 мкг/мл. По сравнению с ИДА чувствительность ракетного иммуноэлектрофореза была в 2 раза, а встречного – в 5 раз выше ($p<0,01$). Оба метода выявляли ПЩФ во всех сыворотках беременных и у четверти доноров.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на ПЩФ достигнуты наилучшие результаты: используя различные разведения чистого препарата ПЩФ, определена чувствительность метода ИФА, которая составила 50 нг/мл. Этот уровень чувствительности теста позволяет выявлять существенные различия в концентрациях ПЩФ в сыворотках беременных различного срока гестации и некоторых групп больных. В отличие от стандартного ИФА наша модификация проще, так как не требует этапа нанесения конъюгата белок-пероксидаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асфандияров Р.И., Лазько А.Е., Коханов А.В. Изомеры щелочной фосфатазы и остеогенез // Морфология. – 2002. – Т. 121 – № 2-3. – С. 13.
2. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии. – М.: Медицина, 1981. – 624 с.
3. Голубев А.М. Изоферменты новообразований. – М.: Медицина, 1981. – 144 с.
4. Иммуноферментный анализ / под ред. Т. Нго, Г. Ленхоффа – М.: Мир, 1988. – 446 с.
5. Иммунохимический анализ / под ред. Л.А. Зильбера – М.: Медицина, 1968. – 238 с.
6. Fishman W.H. Immunologic and biochemical approaches alkaline phosphatase isoenzyme analysis: the Regan isoenzyme. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1969. – Vol. 166. – P. 745-749.

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-51-64.

Мусатов Олег Валентинович, кандидат медицинских наук, докторант кафедры оперативной хирургии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-51-64

Мяснянкин Александр Алексеевич, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева 2, тел. (8512) 25-32-61, e-mail: lazer@astranet.ru

Асфандияров Растям Измайлович, доктор медицинских наук, проф. кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121., тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Ямпольская Ирина Сергеевна, заочный аспирант кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121., тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 612.398.145.3-611.013.85: 612.753
© А.А. Ларионов, А.В. Коханов, О.В. Мусатов, Д.Б. Суринков, А.А. Мяснянкин, И.С. Ямпольская, 2011

А.А. Ларионов[1], А.В. Коханов[1], О.В. Мусатов[1], Д.Б. Суринков[2], А.А. Мяснянкин[2], И.С. Ямпольская[1]

ВЫЯВЛЕНИЕ БЕЛКА С РЕГЕНЕРАТИВНОЙ И ОСТЕОИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПЛАЦЕНТЕ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

По технологии выделения морфогенетических белков (КМБ) из костной ткани произведена обработка ткани плаценты. Выделены компоненты с остеоиндуктивной и регенераторной активностью. Изучаются их физико-химические и морфогенетические свойства на различных экспериментальных моделях. В плацентарной ткани установлено высокое содержание факторов роста, идентичных КМБ. В этой связи нами предлагается способ получения этих морфогенетических белков из более доступного сырья – плаценты.
Ключевые слова: *плацента, костный морфогенетический белок, выделение, свойства.*

A.A. Larionov, A.V. Kokhanov, O.V. Musatov, D.B. Surinkov, A.A. Myasnyankin, I.S. Yampolskaya

DETECTION OF PROTEIN WITH REGENERATIVE AND OSTEOINDUCTIVE ACTIVITY IN PLACENTAL TISSUE

According to the technology selection of morphogenetic proteins in bone tissue produced by processing of the placenta. Components with osteoinductive and regenerative activity was isolated. Their physical, chemical and morphogenetic properties in various experimental models is studied. In the placental tissue is found high levels of growth factors that are identical to BMP. In this regard, we propose a method for obtaining these morphogenetic proteins in more affordable raw materials – the placenta.
Key words: *placenta, bone morphogenetic protein, isolation, properties.*

В настоящее время отмечается постоянно возрастающий спрос на остеоиндуктивные имплантаты и раневые покрытия, стимулирующие регенерацию поврежденных тканей: в России по данным центра Флебологии трофическими язвами разной степени выраженности, страдают более 4-х миллионов человек; ежегодно регистрируется около 20 миллионов травм [1]. Потенциальная потребность в композитных материалах только для травматологии составляет 220-500 тыс. единиц продукции в год. В последние годы за рубежом разработаны и получены так называемые костные морфогенетические белки (КМБ), часть из которых отличается мощными остеогенными свойствами и может быть использована в качестве заменителя аутокости [1].

В 1965 г. M.R. Urist [7] впервые сообщил о присутствии в деминерализованной костной ткани остеогенных белков, способных индуцировать остеогенез при эктопической пересадке. В дальнейших своих работах [8] он показал, что остеогенная активность кости передается через протеиноподобный компонент матрикса, названный костным морфогенетическим белком (КМБ). В 1979 г. M.R. Urist с соавторами [8] сообщили о выделении остеоиндуктивного, гидрофобного, низкомолекулярного белка из нерастворимого желатина костного матрикса. H. Nakamura с соавторами [6] применили метод диссоциативного экстрагирования КМБ из бычьего, свиного и человеческого костных матриксов, а также из остеосарком [5].

В НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН разработаны технологии синтеза рекомбинантных КМБ в бактериальных суперпродуцентах и планируется к 2013 г. создание нового производства рекомбинантного человеческого костного морфогенетического белка-2 (рчКМБ-2), а также имплантируемых материалов на его основе [2].

Имеются литературные данные о присутствии факторов роста, идентичных КМБ в других тканях организма [4]. В этой связи нами исследована возможность получения этих морфогенетических белков из более доступного сырья – плаценты.

Цель исследования: разработка нового метода получения препарата костного морфогенетического белка из плаценты человека.

Методика. Материалом для получения КМБ служили ткани плаценты общей массой 2,8 кг (6 плацент) и фрагменты трубчатых костей общей массой 2,1 кг.

Технология выделения и очистки КМБ из плаценты предполагала те же этапы, которые используются при выделении КМБ из костного материала. Параллельно по той же технологии получали КМБ из коровьих трубчатых костей и гомогенатов тканей печени людей, погибших от несчастных случаев. Концентрацию белка в растворе определяли спектрофотометрически по методу Варбурга. Остеоиндуктивную активность препаратов белка оценивали морфологическими методами по характеру эктопического остеосинтеза в местах имплантации коллагеновой губки, пропитанной препаратами морфогенетических белков. Репаративную регенерацию

в эксперименте на 5 кроликах оценивали по уровню альфа-фетопротеина (АФП) на моделях гепаторафии и гепатопластики, как описано нами ранее [3].

Костную муку и отмытые от крови ткани плаценты и печени гомогенизировали, обезжиривали смесью спирта и хлороформа и высушивали под тепловентилятором до полного удаления воды и органических растворителей. Дальнейшая схема получения КМБ из костной муки, порошка плацентарной и печеночной ткани включала следующие этапы: кислотная экстракция, лиофильная сушка, депротеинизация, диссоциация КМБ мочевиной в кислой среде и доочистка конечного продукта комбинацией хроматографических методов.

Результаты. Установлено, что до этапа хроматографической очистки содержание белка в препарате КМБ из 2 кг костной муки составило 3,4±0,20 мг, что достоверно ниже ($p<0,001$), чем в препаратах плаценты 96±14,5 мг или печени 114±9,6 мг.

Методами гель-фильтрации на биогелях с различным диаметром пор конечные продукты были распределены на пять фракций с диапазонами молекулярной массы до 1000 Да, 1-5, 5-20, 20-50 и свыше 50 КДа. В связи с отсутствием международного стандарта остеоиндуктивной активности КМБ, за 1 единицу активности нами принята активность белка с молекулярной массой 5-20 КДа, соответствующая литературным данным о массах данных пептидов [1, 4]. Остеоиндуктивная активность препаратов по всем пяти хроматографическим фракциям соответственно составила: для кости (0, 5%, 100%, 20% и 0), для печени (0, 0, 20%, 0 и 0) и для плаценты (0, 0, 75%, 20% и 0). Полученные нами данные подтвердили, что максимальной остеоиндуктивной активностью обладала третья хроматографическая фракция (5-20 КДа) конечного продукта.

Стимулирующим влиянием на процессы репаративной регенерации в эксперименте обладали в различной степени все изученные фракции плаценты и печени: больше всего – третья (5-20 КДа) и пятая (термо- и кислотостабильные белки с массой более 50 КДа) фракции плаценты (различия статистически достоверны при $p<0,001$ как со фракциями препаратов КМБ из кости и печени, так и фракциями плаценты 1, 2 и 4). Уровни АФП в крови оперированных кроликов на 3 сутки после введения каждой из 5 хроматографических фракций соответственно составили: для кости (0 мкг/мл; 0 мкг/мл; 1,0±0,89 мкг/мл; 0 мкг/мл; 0 мкг/мл), для печени (0 мкг/мл; 2,0±1,02 мкг/мл; 6,0±0,89 мкг/мл; 3,0±1,02 мкг/мл; 5,0±1,41 мкг/мл) и для плаценты (0 мкг/мл; 7,0±1,02 мкг/мл; 16,0±2,19 мкг/мл; 7,0±3,03 мкг/мл; 11,0±0,45 мкг/мл).

Известно, что кроме участия в формировании опорно-двигательной системы, КМБ из семейства цитокинов играют роль в управлении дифференцировкой и пролиферацией эпителиальных стволовых клеток — как во взрослом организме, так и в эмбриогенезе. Поэтому, получение КМБ из плаценты и описание его свойств позволяет по-новому взглянуть на основополагающие механизмы регенерации кости как в теоретическом, так и в прикладном плане. Весьма успешные препараты, такие как рекомбинантный костный морфогенетический белок, приносят прибыль в миллиард долларов ежегодно (например, INFUSE ®, Medtronic), поэтому разработка способа получения аналога КМБ из плаценты и внедрение его в клиническую практику может стать эффективным элементом регенеративной медицины.

Таким образом, из ткани плаценты по технологии получения КМБ из костной муки, выделены факторы роста, обладающие остеоиндуктивной активностью и идентичные КМБ. Кроме того, в плацентарной ткани обнаруживается достоверно высокое по сравнению с другими органами содержание компонентов с регенераторной активностью, относящихся как к классу пептидов, так и белков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булатов А.А., Савельев В.И., Калинин А.В. Применение костных морфогенетических белков в эксперименте и клинике // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 1 (34). – С. 46-54.
2. Гинцбург А.Л., Зайцев В.В., Миронов С.П. [и др.] Экспериментальная оценка остеоиндуктивности рекомбинантного костного морфогенетического белка (rhBMP-2) отечественного производства, фиксированного на биокомпозиционном материале или костном матриксе // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – № 4. – С. 38-44.
3. Мусатов О.В., Коханов А.В., Луцева О.А., Медведев Р.А. Альфа-фетопротеин как маркер репаративной регенерации // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – № 3 (прил.). – С. 34-35.
4. Aldinger G., Herr G., Kusswetter W. [et al.]. Bone morphogenetic protein: a review // Int.Orthop. – 1991. – Vol. 15, № 3. – P. 169-177.
5. Bauer F.C.N., Urist M.R. Human osteosarcoma derived soluble bone morphogenetic protein // Clin. Orthop. – 1981. – № 154. – P. 219-295.
6. Nakamura H., Higuchi Y., Nakagawa M. [et al.]. Solubilized bone morphogenetic protein (BMP) from mouse osteosarcoma and rat demineralized bone matrix // Clin. Orthop. – 1980. – № 148. – P. 281-290.
7. Urist M.R. Bone: formation by autoinduction // Science. – 1965. – Vol. 150. – P. 893-899.
8. Urist M.R., Mikulski A. , Lietz A. Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1979. – Vol. 76. – P. 1828-1832.

Ларионов Александр Афанасьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 33-07-90, e-mail: larionov@mail.ru

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-51-64, e-mail: kokhanov@mail.ru

Мусатов Олег Валентинович, кандидат медицинских наук, докторант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 33-07-90

Суринков Дмитрий Борисович, врач-травматолог, ортопедическое отделение ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева 2, тел. (8512) 25-32-61

Мяснянкин Александр Алексеевич, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 25-32-61

Ямпольская Ирина Сергеевна, врач акушер-гинеколог, заочный аспирант кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121.

УДК 611.225: 617.5-089.844
© Е.Д. Луцай, 2011

Е.Д. Луцай

ВНУТРИОРГАННАЯ МИКРОТОПОГРАФИЯ ГОРТАНИ ЧЕЛОВЕКА – ОСНОВА МИКРОХИРУРГИИ ОРГАНА

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

На 15 препаратах гортани, полученных от лиц зрелого возраста методами макромикроскопического препарирования, гистотопографии были изучены особенности микротопографии внутриорганных структур гортани человека на четырех уровнях: вход в гортань, преддверие гортани, голосовая щель и подголосовая полость. Описаны качественные и количественные топографо-анатомические взаимоотношения структур на этих уровнях.
Ключевые слова:*гортань, микротопография.*

E.D. Lutsai

INTRAORGANIC MICROTOPOGRAPHY OF HUMAN LARYNX – THE BASIS OF ITS MICROSURGERY

Peculiarities of microtopography of human larynx intraorganic structures on four levels: entrance to larynx, its vestibule, fissure of glottis and infraglottic cavity were studied on 15 preparations of larynx, got from the adult people with the help of histotopographical methods and methods of macromicroscopical preparation. Qualitative and quantitative topographical interrelations of structures on these levels were described.
Key words: *larynx, microtopography.*

Злокачественные новообразования гортани человека составляют от 1 до 7% от всей онкопатологии, и частота их возникновения неукоснительно растет. Из их числа 60-80% опухолей локализуется в преддверии гортани. Прогноз и успешность лечения заболеваний гортани зависят не только от своевременности постановки диагноза, но и от выбора адекватного способа хирургического вмешательства. Эндоларингеальные микрохирургические операции впервые были начаты в1964 году [3]. На сегодняшний день бурное развитие методов эндоскопии и операционной микроскопии в оториноларингологии делает востребованными фундаментальные исследования по макромикроскопическому строению и внутриорганной микротопографии гортани в различных ее отделах [2, 5]. В литературе имеются сведения о взаимосвязи между распространением патологических процессов и особенностью соединительно-тканного каркаса гортани, ходом и локализацией крупных сосудов и нервов, особенностью слизистой оболочки органа [1, 4].

Цель исследования: выявить особенности макромикроскопического строения и внутриорганной микротопографии гортани у лиц зрелого возраста в четырех стандартных отделах: вход в гортань, преддверие гортани, голосовая щель, подголосовая полость.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на 15 органокомплексах гортани с окружающими тканями, полученными от лиц мужского и женского пола без патологии. В исследовании были использованы методы: морфометрии, макромикроскопического препарирования, декальцинации, модифицированный метод распилов по Н.И. Пирогову, гистотопографический.

Результаты. На уровне входа в гортань спереди видно скопление волокон щитовидно-надгортанной связки и мышечные пучки одноименной мышцы. Волокна этой мышцы имеют четкое продольное направление. Пространство между волокнами заполнено жировой тканью с различной степенью выраженности. Сбоку видны образования неправильной формы – мешочки гортани. В верхней стенки встречается скопление лимфоидной ткани, которые в литературе описываются как «гортанные миндалины Френкеля» [2]. Артериальные сосуды в

этой зоне являются производными верхней гортанной артерии. На язычной поверхности надгортанника сосудистая сеть довольно бедная. Незначительное количество сосудов наблюдается на поверхности надгортанника, обращенной в полость органа. Скопление сосудов происходит у верхушек черпаловидных хрящей, в черпаловидно-надгортанной складке. На уровне преддверия гортани переднюю стенку образуют пластинки щитовидного хряща (ЩХ), сзади – части черпаловидных хрящей (ЧХ) и структуры межчерпаловидной складки. У лиц зрелого возраста происходит изменение в структуре гиалиновых хрящей. Эти изменения заключаются в замещении хрящевой ткани на костную. Выявлены три основные зоны в ЩХ: угол, середина пластинки, дорзальная часть пластинки. В ЧХ эти изменения менее интенсивны и в основном локализуются внутри голосового отростка ЧХ. К задней стенке гортани очень тесно прилежит слизистая гортанной части глотки. Симметрично определяются полости желудочков гортани, все слои ее стенки.

На уровне голосовой щели в толще вестибулярных складок располагается скопление продольно ориентированных волокон рыхлой соединительной ткани. В голосовых складках четко прослеживается послойное расположение соединительной ткани, образующей голосовые связки, далее – волокна одноименной мышцы. Спереди, в месте их прикрепления к углу ЩХ, видна деформация его внутреннего контура. Глубина проникновения может быть различной. Ориентация волокон чаще продольная, но встречаются поперечные и косые пучки. В голосовой щели четко определяются две части: межперепончатая и межхрящевая. Протяженность первого отдела больше. Крупные артерии располагаются вдоль внутренней поверхности щитовидного хряща, ближе кзади. На уровне подголосовой полости спереди стенку образует перстне-щитовидная связка и дуга перстневидного хряща (ПХ), сзади – пластинка ПХ. Внутри которого также происходят процессы окостенения. Замечено, что в нижних рогах ЩХ, участвующих в образовании перстне-щитовидного сустава, очаги окостенения отсутствуют. На этом уровне описаны топографо-анатомические взаимоотношения с долями щитовидной железы, передней стенкой пищевода и другими образованиями шеи.

Выводы. Таким образом, макромикроскопический подход к изучению внутриорганной микротопографии гортани в четырех стандартных отделах позволил дать качественную и количественную характеристику пространственных взаимоотношений между основными внутриорганными структурами. Полученные данные могут служить обоснованием микрохирургических вмешательств на органе, объяснить распространение и локализацию внутриорганных патологических процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дайхес Н.А. Клиническая патология гортани – М.: ООО «МИА», 2009. – 160 с.
2. Каган И.И. Микрохирургическая анатомия как анатомическая основа микрохирургии // Морф. – 1999. – № 5. – С. 7-11.
3. Погосов В.С. Микроскопия и микрохирургия гортани и глотки. – Кишинев: Штиинца, 1989. – 228 с.
4. Kantor E., Berci G., Hagiike M. Operating videoscope for microlaryngeal surgery // Surgical Endoscopy. – 2006. – Vol. 20, № 2, – P. 484-487.
5. Sellars L. Anatomical investigation of the larynx // J. laryngol. and otol. – 1981. – Vol. 95, № 5. – P.487-491.

Луцай Елена Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6; тел.: (3532) 77-61-03; e-mail: mis8282@mail.ru

УДК 616.36-004:616.149-008.341.1:616.2

© Н.И. Любарт, Т.Р. Касьянова, О.А. Волошина, Н.Б. Артемьева, 2011

Н.И. Любарт[1], Т.Р. Касьянова[2], О.А. Волошина[2], Н.Б. Артемьева[1]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНОЧНО-ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

[1]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Проведено исследование у 161 больного циррозом печени показателей функции внешнего дыхания в зависимости от диагностически наиболее значимых показателей портального кровотока: конгестивного индекса, диаметров воротной и селезеночной вен и воротно-селезеночного венозного индекса. Выявлена связь между их значениями и степенью, частотой вентиляционных нарушений.

***Ключевые слова**: цирроз печени, кровоток, гипоксия.*

N.I. Lubart, T.R. Kasyanova, O.A. Voloshina, N.B. Artemyeva

DETERMINATION OF SOME PARAMETERS OF HEPATIC-PORTAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS WITH CHANGES OF THE EXTERNAL RESPIRATION

161 indices of external respiration function in cirrhosis patients depending on diagnostically the most significant indices of portal blood flow were determined: congestive index, vena portae and vena lienalis diameters, and portae-lienalis venous index. A relation between their values and degree\ frequency of ventilation disturbances is revealed.

***Key words**: liver cirrhosis, blood flow, hypoxia.*

При циррозе печени (ЦП) изменения портальной гемодинамики лежат в основе не только портальной гипертензии (ПГ) с ее осложнениями, но и нарушений циркуляции во многих органах, включая легкие [1, 3]. Появилась необходимость комплексного подхода к оценке причин и механизмов развития нарушений легочной вентиляции при хронических диффузных заболеваниях печени (ХДЗП). Метод исследования функции внешнего дыхания (ФВД) – спирография является легко доступным, недорогим и неинвазивным методом функциональной диагностики [4], позволяющим выявить начинающиеся изменения легочной вентиляции при ХДЗП. При изучении ХДЗП, особенно ЦП, придается большое значение оценке состояния печеночно-воротного кровотока, наличию и степени выраженности ПГ [2, 3, 5]. В связи с тем, что в последние годы наблюдается значительный прогресс в функциональной неинвазивной диагностике заболеваний печени, [2, 5], нам представилось интересным сравнить некоторые параметры допплеровского сканирования с показателями вентиляционных нарушений при ЦП.

Цель исследования: установить связь между показателями ФВД и наиболее диагностически значимыми показателями портальной гемодинамики у больных циррозом печени.

Материалы и методы. Показатели легочной вентиляции и наиболее значимые показатели портального кровотока исследовали у 161 больного ЦП (94 мужчин и 67 женщин в возрасте от 30 до 70 лет). У всех обследованных была исключена бронхо-легочная патология. Показатели ФВД исследовали на спирографе Spyroanalizer «ST», допплерографические – на ультразвуковом сканере «Logic-500» (США) конвексным датчиком 3,5 МГц. Были использованы наиболее важные диагностические параметры при оценке различных показателей портального кровотока для диагностики ЦП, указанные ранее в работах Левитана Б.Н., Гринберг Б.А. [5]. К таким параметрам в первую очередь относят диаметр воротной вены (Dвв), диаметр селезеночной вены (Dсв), объемный кровоток в селезеночной вене (Qсв), конгестивный индекс (CI), воротно-селезеночный венозный индекс (ВСВИ), отличающиеся достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Наибольшей диагностической ценностью при ЦП обладает увеличение CI – чувствительность 83%, специфичность 80%. CI является интегральным показателем кровотока в воротной вене, отражающим как увеличение ее диаметра и площади поперечного сечения, так и снижение линейной скорости кровотока в сосуде. Важное значение для диагностики ЦП имеет увеличение диаметра селезеночной вены (чувствительность 79%, а специфичность – 71%). Диагностическая ценность этого параметра выше, чем увеличения диаметра воротной вены (чувствительность 78%, а специфичность – 65%). От величины CI создан алгоритм деления портального кровотока по пяти типам, определяющим тяжесть течения и прогноз заболевания. Ценность перечисленных параметров заключается в том, что при CI>0,06, Dсв>9 мм, Dвв>13 мм и ВСВИ<2,2 может быть диагностировано нарушение портального кровотока, характерное для ЦП.

Результаты. При сравнении средних показателей между данными группами выявлено снижение показателей ФВД в большей степени при CI>0,06, чем при CI≤0,06 в среднем на 5-8%. У больных с Dсв>9мм и Dвв>13мм все значения вентиляционной функции легких были ниже, чем у больных с Dсв≤9мм и Dвв≤13мм также в среднем на 6-8% и степень их нарушений была не только умеренной, как в сравниваемых группах, но и в 5% значительной (p<0,05). Статистически достоверные различия выявлены по показателям, отражающим бронхиальную проходимость (ФЖЕЛ, ОФВ1 и МОС50 (p<0,05)), подобная тенденция наблюдается и относительно жизненной емкости легких. К примеру, при CI>0,06 ФЖЕЛ составляет 2,01±0,10 л/мин (65,2±3,2%), а ОФВ1 – 2,06±0,10 л/мин (64,7±3,7%) в то время как при CI≤0,06 соответственно ФЖЕЛ – 2,34±0,10 л/мин (73,8±3,4%), а ОФВ1 – 2,28±0,10 л/мин (72,7±3,7%). Доля нарушений ФВД при CI>0,06 составила 63%, а при CI≤0,06 – 52%, у больных с Dсв>9 мм – 78%, с Dсв≤9 мм – 54% (подобные соотношения выявлены и при изменении Dвв – соответственно 76% и 50%). ВСВИ является менее чувствительным и специфичным индексом (чувствительность 65%, специфичность 67%), и при анализе выраженности нарушений легочной функции в зависимости от диагностически значимого показателя – <2,2 явных различий выявлено не было (P<0,05%), хотя и было отмечено некоторое снижение показателей легочной вентиляции при ВСВИ<2,2.

Таким образом, изменение наиболее важных диагностических показателей портального кровотока, свидетельствующих о выраженной перестройке печеночно-портальной гемодинамики, влияет на параметры легочной вентиляции. Нарушения ФВД, по всей видимости, связаны с нарушением микроциркуляции в легких, формированием внутрилегочных анастомозов, возникающих при ПГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. // Пульмонология – 2006. – № 1. – С. 103-106.
2. Гринберг Б.А. Состояние портального кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Астрахань, 1999. – 23 с.
3. Куликов В.Е. Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии: автореф. дис. … д-ра. мед. наук. – Вел. Новгород, 2008. – 20 с.
4. Калманова Е.И., Айсанов З.Л. Исследование респираторной функции и функциональный диагноз в пульмонологии. // РМЖ – 2006 – № 3. – С. 23-25.
5. Левитан Б.Н., Гринберг Б.А. Типы портального кровотока при циррозах печени по данным ультразвуковой допплерографии // Материалы VI Российской конференции «Гепатология сегодня». – М., 2001. – С. 25.

Любарт Нина Ивановна, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 39-51-02, e-mail: doctor-urolog@rambler.ru

Касьянова Татьяна Рудольфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 28-90-75, e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru

Волошина Ольга Андреевна, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 28-90-68, e-mail: volox@mail.ru

Артемьева Наталья Борисовна, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 28-90-75, e-mail: arten@mail.ru

УДК 616.12-008.318:546.32

© Н.Ю. Мартынюк, А.И. Полунин, И.С. Белякова, И.Н. Полунин, 2011

Н.Ю. Мартынюк[1], А.И. Полунин[2], И.С. Белякова[2], И.Н. Полунин[2]

РОЛЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ КАЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ СИНУСОВОГО РИТМА

[1]ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой»
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

На основе описанных нарушений биоэлектрической активности пейсмекерных клеток в условиях гипокалиемии и анализа изменений электролитного состава плазмы крови у больных с нарушением синусового ритма на фоне отравления, вскрываются патогенетические факторы синусовых тахи- и брадикардий. Гипокалиемия подавляет механизмы синхронизации биоэлектрической активности сино-атриальных клеток и способствует нарушению ритма.

***Ключевые слова**: электролиты, синхронизация биоэлектрической активности, нарушение синусового ритма.*

N.U. Martynyuk, A.I. Polunin, I.S. Belakova, I.N. Polunin

THE ROLE OF POTASSIUM IONS CONCENTRATION IN THE PATHOGENESIS OF SINUS RHYTHM DISTURBANCES

The pathogenic agents of sinus tachy- and bradycardia have been revealled by means of analysis of the blood plasma electrolytic composition changes in patients with sinus rhythm disturbances that have been developing against the background of acute poisoning and (previously) described impairments of bioelectric activity of the pacemaker cells in hypokalemia (hypopotassemia). Hypokalemia inhibits the mechanisms of synchronism of bioelectric activity of sinoatrial cells and is responsible for rhythm disturbances.

***Key words**: electrolytes, synchronism of bioelectric activity, sinus rhythm disturbances.*

Ряд профессий связан с воздействием на организм токсических агентов, большинство из них кардиотоксичны. Эффекты кардиотоксических агентов, по литературным данным, характеризуются признаками, специфическими для острой токсической реакции, развивающейся после однократного или длительного их воздействия. В основе этих реакций разрушение пероксидаз клеточной мембраны, мембраны митохондрий, ДНК и мем-

бран саркоплазматического ретикулума. Многие токсические вещества, угнетая метаболизм, приводят к блокированию медленных каналов ионной проницаемости мембран пейсмекерных клеток. В этом случае развивается подавление пейсмекерной активности, развитие сердечных аритмий [1, 2, 3, 5, 6, 7].

Цель исследования: выявить патогенетические механизмы синусовых аритмий сердца, развивающихся у больных с электролитными нарушениями на фоне острой интоксикации путем сравнения экспениментальных и клинических данных.

Материалы и методы. На базе токсикологического отделения исследована группа больных с нарушениями синусового ритма на фоне острого отравления. В основе развития клинических симптомов – отравление угарным газом, разными группами лекарственных веществ (психотропного, наркотического, гипотензивного действия, анальгином, аспирином, уксусной кислотой и т.д.), алкогольное опьянение. Из 140 обследуемых больных у 105 человек развивалась синусовая тахикардия, у 35 – брадикардия. Поэтапно проведен сравнительный анализ электролитного состава и pH плазмы крови. Электролитный состав плазмы крови: содержание ионов натрия, калия, хлора определялся с помощью анализатора «Easylyte», основанного на принципе ионоселективности.

Ранее в электрофизиологической лаборатории кафедры нормальной физиологии АГМА на препаратах сино-атриального узла сердца экспериментальных животных проведено исследование ритмообразовательной функции основного водителя ритма сердца. Доказано, что сино-атриальный узел имеет кластерное строение, в норме клетки всех кластеров возбуждаются синхронно, что лежит в основе формирования единого ритма.

В условиях гиперосмолярности (перфузия гипертоническим раствором сахарозы) и гипокалиемии нарушается синхронизация пейсмекерных клеток, частота спонтанной активности сино-атриального узла сердца экспериментальных животных изменяется, как в сторону урежения ритма, так и в сторону его учащения (табл.). Этот факт свидетельствует о том, что в основе синхронизации и формирования ритма лежат механизмы межклеточного взаимодействия [1, 2, 3, 5, 6, 7, 8].

Таблица

Средние данные (M+m) параметров трансмембранных потенциалов истинных водителей ритма сино-атриального узла в норме и при воздействии гипертонического раствора сахарозы

Воздействие раствором сахарозы		Параметры трансмембранных потенциалов					
		Амплитуда ПД (мВ)	Амплитуда МДД (мВ)	Длительность МДД (мс)	Длительность СД (мс)	Длит. фазы реполяризации (мс)	Частота имп. в мин
Результат	Учащение БА	42,44 p<0,01	15,04 p<0,05	193,80 p<0,01	54,10 p<0,01	232,47 p<0,01	132,61 p<0,01
	Урежение БА	47,55 p<0,01	16,89 p<0,01	479,90 p<0,01	128,45 p<0,01	260,70 p<0,01	70,14 p<0,01
Норма		57,00	57,00	18,79	282,58	60,04	239,57

Примечание: БА – биоэлектрическая активность, ПД – потенциал действия, МДД – медленная диастолическая деполяризация, СД – систолическая деполяризация

В норме, по средним статистическим данным, частота спонтанной активности соответствует 111,5 импульсов в минуту. При добавлении в перфузионную систему гипертонического раствора сахарозы на 8-10 минуте эксперимента зарегистрировано учащение до 132,6 импульсов в минуту, затем – снижение частоты спонтанной активности до 70,1 и появление на электрограммах признаков динамической неоднородности (смещение периодов спонтанной активности, зарегистрированное методом одномоментной регистрации биоэлектрической активности, появление электротонических волн и т.д.). Тот факт, что на фоне замедления частоты спонтанной активности увеличивается амплитуда фазы медленной диастолической деполяризации трансмембранных потенциалов от 15,01 до 16,89 (mV), свидетельствует о гиперполяризации пейсмекерных клеток в условиях гипокалиемии, нарушении механизмов внутрикластерной и межкластерной синхронизации, лежащих в основе ритмообразовательной функции.

Результаты. В клинической практике изменения функции предсердного водителя ритма, выходящие за пределы физиологической нормы, получили название «дисфункция синусового узла» (ДСУ). У пациентов ДСУ проявляется в виде тахиаритмий, брадиаритмий, тахибрадиаритмий.

В норме содержание калия в плазме крови колеблется в пределах 4-5,5 ммоль/л. По нашим данным, в плазме больных с токсическими аритмиями сердца наблюдается выраженная гипокалиемия. Изменения электролитного состава плазмы крови больных: гипокалиемия и тенденция к возрастанию концентрации катионов Na^+, могут быть связаны со спецификой дезинтоксикационной терапии (внутривенные вливания большого количества физиологических растворов). Потеря калия при остром отравлении происходит через почки, желудоч-

но-кишечный тракт, с потом через кожные покровы. Хорошо известно, что параметры плазмы крови близки к ионному составу внеклеточной жидкости. Гипокалиемия соответствует падению концентрации внеклеточного калия и большему перемещению калия из цитоплазмы клеток в экстрацеллюлярное пространство. Отсюда – гиперполяризация пейсмекерных клеток, замедление частоты спонтанной активности – брадикардия. Восстановление исходного соотношения вне- и внутриклеточного калия, при условии относительной стабильности pH, происходит достаточно быстро. По нашим данным в клинической серии наблюдений уже к 3-м суткам более чем у 90% больных с брадикардией наступает восстановление правильного синусового ритма. У больных с тахикардией к 3-м суткам развития заболевания восстановление ритма до нормы наблюдалось у 30% больных, к 12-м суткам – у 70% больных.

Обсуждение. Учащение ритма в группе исследуемых больных можно объяснить активацией симпато-адреналовой системы. По данным Ф.З. Меерсона (1982) [4] и других авторов, кардиомиоцит располагает специализированной системой рецепторов и связанных с ними ферментов, обеспечивающих образование циклических нуклеотидов, через которые нейрогуморальные факторы организма регулируют внутриклеточные процессы. Медиаторы симпатических нервов сердца ускоряют протекание обменно-энергетических процессов [9]. В соответствии со своеобразием клеточного обмена пейсмекерной ткани, в сино-атриальном узле освобождается дофамин, как фактор, непосредственно ускоряющий генерацию автоматических возбуждений [10].

Возможно, при острой интоксикации ведущими являются признаки подавления ферментативной активности клеточных мембран. Бета-блокаторы могут компенсировать нарушенный естественный автоматизм, но тот факт, что на уровне пейсмекерной ткани адренергическая иннервация выражена слабо, подвергает сомнению попытку объяснить синусовые тахикардии только активацией симпато-адреналовой системы и ускорением под их воздействием метаболических процессов.

Синусовые тахикардии поддаются объяснению с точки зрения концепции ритмообразовательной функции сино-атриального узла, разработанной на кафедре нормальной физиологии АГМА. В соответствии с которой в основе ритмообразовательной функции сино-атриального узла сердца лежит внутрикластерный электротонический механизм межклеточного взаимодействия посредством высокопроницаемых контактных структур – нексусов и – межкластерный механизм синхронизации, реализующийся стимуляционным эффектом кластеров истинных водителей ритма [5]. Признаки динамической неоднородности, наблюдаемые в экспериментальной серии исследований на фоне электролитного дисбаланса, свидетельствуют о нарушении синхронизации биоэлектрической активности. Электротонические волны на электрограммах экспериментальных исследований отражают пейсмекерную активность клеток соседнего кластера. В данном случае суммарный ритм возбуждений сино-атриального узла возрастает. Есть основания предположить, что изменения электролитных соотношений у пациентов на фоне острой интоксикации являются патогенетическим фактором развития синусовых аритмий из-за нарушения механизмов синхронизации в структурах основного водителя ритма сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дощицин В.Л., Сигал Е.С., Седов В. Удлинение интервала QT ЭКГ: классификация, клиническое значение. // Кардиология. – 1981. – № 10. – С. 22-28.
2. Кушаковскии М.С. Аритмии сердца. – СПб: Гиппократ, 1992. – 544 с.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1999. – 416 с.
4. Меерсон Ф.Г. Метаболизм и функция кардиомиоцита. Руководство по кардиологии, Т. 1. – М.: Медицина, 1982. – 266 с.
5. Полунин И.Н. Ритмогенез сердца. – Астрахань, 1997. – 285 с.
6. Полунин И.Н. Биосинергетика синоатриального узла сердца. – Астрахань, 2000. – 193 с.
7. Полунин И.Н., Митрохина Н.М., Буданова В.А. Синусовые тахи- и брадикардии на фоне изменений внеклеточной концентрации ионов калия // Научные труды 4-й Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». – М.: Издательство РУДН, 2003. – С. 4-9.
8. Полунин И.Н., Буданова В.А. Сопоставление некоторых клинических данных у больных с синусовыми аритмиями на фоне острого отравления с результатами электрофизиологических исследований. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Достижения биологической функциологии и их место в практике образования». – Самара: ГП «Перспектива»; СамГПУ, 2003. – С. 183.
9. Удельнов М.Г., Физиология сердца. – М.: Изд. МГУ, 1975. – 300 с.
10. Angelakos E.T., Fuxe K. Chemical and histochemical evaluation of the distribution of catecholamines in the rabbit and guinea pig hearts // J. Acta Physiol. Scand. – 1963. – Vol. 59, № 2. – P. 389-397.

Мартынюк Наталья Юрьевна, врач-неонатолог МУЗ «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, 82, тел. (8512) 33-05-50

Полунин Алексей Иванович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Белякова Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Полунин Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.831-005.8-031.13; 616.15-008.1
© Г.Х. Мирсаева, Р.А. Хакимова, И.Р. Тимершина, 2011

Г.Х. Мирсаева[1], Р.А. Хакимова[2], И.Р. Тимершина[3]

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

[1]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа
[2]Поликлиника Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа
[3]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Проведено исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и определение уровня тканевого активатора плазминогена у 58 больных с артериальной гипертензией в раннем восстановительном периоде после перенесенного геморрагического инсульта. Выявленные нами изменения можно обозначить как протромботические. Полученные данные позволяют выделить такие факторы, способствующие тромбообразованию у больных с эссенциальной артериальной гипертензией, как нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, повышение активности фактора Виллебранда, снижение величины антигена тканевого активатора плазминогена и увеличения его активности.

Ключевые слова: *дисфункция эндотелия, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, артериальная гипертензия, геморрагический инсульт.*

G.H. Mirsaeva, R.A. Khakimova, I.R. Timershina

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND VASCULAR-THROMBOCYTE HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION FOLLOWING HEMORRHAGIC INSULT

We have conducted a study on a vascular-thrombocytic link of hemostasis and determined the level of plasminogene tissue activator in 58 patients with arterial hypertension in the early recovery period following hemorrhagic insult. The changes identified by us can be named prothrombotic. The obtained data allow to highlight factors contributing to thrombogenesis in patients with essential arterial hypertension. These factors include disorders in the vascular-thrombocytic link of hemostasis, an increase of the von Willebrand factor activity, a decrease in the antigen value of plasminogene tissue activator and its activity rise.

Key words*: endothelial dysfunction, vascular-thrombocyte hemostasis, arterial hypertension, hemorrhagic insult.*

На сегодняшний день концепция эндотелиальной дисфункции (ЭД) считается одним из универсальных механизмов патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета и др. [2, 3]. ЭД имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т.д. [1]. Тканевый активатор плазминогена – это белок, воспроизводимый и постоянно секретируемый эндотелием сосудов. Он обеспечивает прямую локальную тромболитическую активность в отношении образовавшегося тромба. Развитие и прогрессирование цереброваскулярных заболеваний опосредуются всеми перечисленными механизмами. Однако связь ЭД с активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в настоящее время не достаточно исследована. Также отсутствуют работы по оценке взаимодействия эндотелия и системы гемостаза при геморрагическом инсульте (ГИ), что и определило цели и задачи выполненной работы.

Цель исследования: изучение уровня тканевого активатора плазминогена (ТАП) и активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных с эссенциальной артериальной гипертензией после перенесенного геморрагического инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 58 больных с АГ в раннем восстановительном периоде ГИ в возрасте от 40 до 60 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Для оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза определяли количество тромбоцитов анализатором «Cobas micros» (Франция); спонтанную агрегацию тромбоцитов, АДФ-индуцированную агрегацию и коллаген-индуцированную агрегацию – на лазерном агрегометре «Биола» (г. Москва); фактор Виллебранда – набором фирмы «Dade Behring» (Германия). Уровень антигена и показатель активности ТАП определяли иммуноферментным методом Actibind t-PA ELISA с использованием набора реактивов фирмы Technoclone (Австрия). Результаты лабораторных исследований обработаны методом вариационной статистики. Достоверность полученных различий оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты. Проведенные исследования позволили выявить активацию системы тромбоцитарного звена гемостаза (табл.). Так, АДФ-индуцированная, коллаген-индуцированная и спонтанная агрегации кровяных пластинок достоверно значимо превышали контрольные показатели у всех пациентов. При этом снижение количества тромбоцитов в периферической крови выявлялось только в первые дни раннего восстановительного периода ($p<0,05$), а к концу лечения в клинике (на 20-й день) их содержание нормализовалось ($p>0,05$). Изучение маркера повреждения эндотелия сосудов фактора Виллебранда также показало, что его содержание в плазме крови значительно превышает контрольные значения ($p<0,01$). Изучение уровней антигена и активности тканевого активатора плазминогена установило существенные их изменения. Анализ полученных данных выявил достоверное снижение уровня антигена с повышением активности ТАП у обследованных пациентов, что свидетельствует о глубоких нарушениях эндотелиальной функции у данной категории больных. Так, активность ТАП составила 0,305±0,026 ед./мл (при норме 0 ед./мл, $p<0,001$), а количество ТАП 0,297±0,011нг/мл (при норме 5,780±0,450 нг/мг, $p<0,001$).

Таблица

Показатели гемостаза у больных с АГ в раннем восстановительном периоде после перенесенного ГИ

Показатели	Здоровые	1-ые сутки лечения	При выписке из стационара
Количество тромбоцитов *10/л	236,0±7,5	210,4±9,6***	221,4±8,9***
Спонтанная агрегация тромбоцитов,%	1,5±0,5	7,8±1,2**	6,4±0,9**
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	58,3±4,58	90,1±3,8*	86,4±2,9*
Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, %	60,0±12,3	92,5±2,7**	89,7±3,1**
Фактор Виллебранда, %	85,2±2,0	143,6±12,4**	114,0±11,2***

Примечание: достоверность различий в сравнении со здоровыми–*–$p<0,001$; **–$p<0,01$; *–$p<0,05$.**

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у больных с артериальной гипертензией в раннем восстановительном периоде после геморрагического инсульта имеются нарушения функции эндотелия с изменениями сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, патогенетически связанные с процессами тромбообразования при этой патологии. Полная и своевременная диагностика и коррекция данных нарушений помогут улучшить прогноз заболевания и повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб. Изд-во СПб ГМУ, 2003. – 184 с.
2. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. [и др.] Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий // Неврологический вестник. – 2007. – Т. XXXIX, № 1. – С. 12-16.
3. Vita J. Endothelial dysfunction: a barometer for cardiovascular risk // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 640-643.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-66-07, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Хакимова Регина Айратовна, врач-терапевт дневного стационара, Поликлиника Уфимского научного центра Российской академии наук, Россия, 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71, тел. (3472) 72-66-07

Тимершина Ирина Радиловна, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Россия, 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132, тел. (3472) 72-66-07

УДК 616.314-003.8; 577.218
© А.В. Митина, А.А. Ладутько, Н.И. Быкова, И.М. Быков, В.В. Еричев, 2011

А.В. Митина, А.А. Ладутько, Н.И. Быкова, И.М. Быков, В.В. Еричев

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ГЛУТАТИОНА И ФЕРМЕНТОВ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ СТЕПЕНЯМИ ВТОРИЧНОЙ АДЕНТИИ

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Краснодар

В статье представлены результаты изучения содержания восстановленного глутатиона, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в ротовой жидкости больных адентией. Обнаружено значительное снижение концентрации глутатиона и активности изучаемых ферментов в ротовой жидкости пациентов, что свидетельствует о формировании окислительного стресса при адентии и требует проведения медикаментозной коррекции антиоксидантами.
***Ключевые слова**: глутатион, ротовая жидкость, вторичная адентия.*

A.V. Mitina, A.A. Ladutko, N.I. Bykova, I.M. Bykov, V.V. Erichev

PECULIARITIES OF GLUTATHIONE METABOLISM AND ITS METABOLISM ENZYMES IN THE ORAL FLUID OF PATIENTS WITH VARYING DEGREES OF SECONDARY ADENTIA

The paper presents the results of the reduced glutathione level, glutathioneperoxidase and glutathionereductase activity study in oral fluid of patients with adentia. A considerable decrease of glutathione level and studied enzyme activity in the oral fluid of patients was revealed what evidences the formation of oxidative stress at adentia and demands a medicamentous correction by antioxidants.
***Key words**: glutathione, oral fluid, secondary adentia.*

Адентия относится к одним из наиболее часто встречающихся заболеваний полости рта. По данным статистики, более 25% лиц старше 80 лет не имеют в ротовой полости ни одного собственного зуба, что приводит к нарушению функционирования не только зубочелюстной системы, но и всего организма в целом [1, 3, 6]. В связи с этим необходимо всестороннее изучение механизмов, приводящих как к потере зубов, так и процессов, возникающих в полости рта при адентии [3]. В последнее время значительно возрос интерес к клиническим аспектам исследования процессов свободнорадикального окисления биомолекул в стоматологии. Это связано с тем, что процесс образования свободных радикалов и активных форм кислорода при определенных условиях носит защитно-компенсаторный характер, однако, в концентрациях превышающих физиологические, они способны привести к повреждению структур клеток органов ротовой полости, запуская развитие патологического процесса [2, 3].

Цель: изучить особенности обмена восстановленного глутатиона ротовой жидкости и ферментов его метаболизма (глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) у больных вторичной адентией.

Материалы и методы. В рамках проведенного исследования был обследован 41 больной (средний возраст 51,64±2,06 лет, из них 19 мужчин, 22 женщины) с различными степенями вторичной адентии и 21 практически здоровый человек (средний возраст 22,26±0,69 лет, из них 6 мужчин, 15 женщин) с интактными зубными рядами.

Пациенты были разделены на 4 группы. Первую группу составили больные с частичной адентией, у которых отсутствовало не более 3 зубов (n=21). Во вторую группу вошли больные с частичной адентией, у которых отсутствовало 4-10 зубов (n=10). Третью группу составили пациенты с полным отсутствием зубов на верхней и нижней челюсти (n=10). Четвертую группу (n=21) составили практически здоровые люди, у которых целостность зубных рядов была сохранена. Для проведения биохимических исследований у пациентов собиралась нестимулированная ротовая жидкость (РЖ) по общепринятой методике [3]. Полученную РЖ центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Для дальнейшего исследования использовали супернатант. Содержание восстановленного глутатиона (GSH) в РЖ больных оценивали по реакции с 5,5'-дитио-бис-(2-нитробензойной) кислотой. Результаты выражали в мкмоль/л GSH [2]. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) в РЖ измеряли с использованием гидроперекиси третичного бутила. Активность ГПО выражали в мкмоль/мин, отнесенных к 1 г белка ротовой жидкости × г белка [2]. Активность глутатионредуктазы (ГР) в РЖ измеряли по степени окисления (НАДФН+H^+) при длине волны 340 нм. Активность ГР выражали в мкмоль / сек × г белка [2]. Определение содержания общего белка в РЖ проводили по реакции с пирогаллоловым красным [5]. Полученные экспериментальные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 [4].

Результаты. Как показали исследования (табл.), в РЖ больных частичной адентией при отсутствии 1-3 зубов содержание GSH уменьшилось на 42,6% (p<0,02) по сравнению с данными, полученными у здоровых людей. При отсутствии у больных 4-10 зубов в РЖ уровень GSH снизился на 58,3% (p<0,001), а у больных с полной адентией – на 72,6% (p<0,001) по сравнению с показателями в контрольной группе. Активность ферментов ГПО и ГР в РЖ больных адентией также снижалась. Так, активность ГПО снизилась на 22,7% (p<0,001), а ГР – на 30,2% (p<0,001) при отсутствии у больных 1-3 зубов; на 48,3% (p<0,001) и 32,7% (p<0,001) при отсутствии 4-10 зубов по сравнению с активностью ферментов в группе людей с интактными зубными рядами. В группе больных, страдающих полной адентией, наблюдалось наиболее выраженное снижение активности оксидазных и редуктазных ферментов, принимающих участие в метаболизме глутатиона. Активность ГПО в III клинической группе снизилась на 58,3% (p<0,001), а ГР – на 38,8% (p<0,001) по сравнению с данными в контрольной группе.

Таблица

Результаты определения восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы у больных вторичной адентией

Группы обследованных	Содержание GSH, мкмоль/ л	Активность ГПО, мкмоль/мин × 1 г белка РЖ	Активность ГР, мкмоль/с × 1 г белка РЖ
I группа	32,31±2,70	38,69±2,39	21,45±1,60
II группа	23,46±3,68	25,68±1,51	20,68±1,24
III группа	15,44±1,27	28,88±1,65	18,81±1,17
Контрольная группа	56,30±5,93	50,02±2,02	30,74±1,43

Таким образом, в ротовой жидкости больных вторичной адентией наблюдаются значительные нарушения в обмене одного из главных клеточных антиоксидантов – восстановленного глутатиона, способного как самостоятельно восстанавливать активные формы кислорода, так и вместе с ГПО катализировать восстановление перекиси водорода и органических перекисей. Одной из наиболее вероятных причин обнаруженного метаболического сдвига является резкое снижение активности ГР – осуществляющего регенерацию GSH.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимский А.В., Вусатый В.С., Прикулс В.Ф. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста Москвы и Подмосковья // Стоматология. – 2004. – № 1. – С. 55-57.
2. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рекомендации. – СПб.: Фолиант, 2000. – 104 с.
3. Быков И.М., Ладутько А.А., Есауленко Е.Е., Еричев И.В. Биохимия ротовой и десневой жидкости (учебное пособие). – Краснодар, 2008. – 100 с.
4. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. Уч. пособие. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.
5. Клиническая оценка лабораторных тестов. Пер. с англ. / под ред. Н.У. Тица. – М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
6. Коротько Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. – М.: Академия Естествознания, 2006. – 191 с.

Митина Александра Владимировна, аспирант кафедры ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства образования и науки России, Россия, 385141, г. Краснодар, Тахтамукайский р-н, Яблоновский 1, ул. Шовгенова, 28/2-10, e-mail: IlyaMB@ksma.ru

Ладутько Алексей Александрович, доцент кафедры фундаметальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства образования и науки России, Россия, 385141, г. Краснодар, Тахтамукайский р-н, Яблоновский 1, ул. Шовгенова, 28/2-10

Быкова Наталья Ильинична, ассистент кафедры детской стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства образования и науки России, Россия, 385141, г. Краснодар, Тахтамукайский р-н, Яблоновский 1, ул. Шовгенова, 28/2-10

Быков Илья Михайлович, зафедующий кафедрой фундаметальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства образования и науки России, Россия, 385141, г. Краснодар, Тахтамукайский р-н, Яблоновский 1, ул. Шовгенова, 28/2-10, e-mail: IlyaMB@ksma.ru

Еричев Валерий Васильевич, зафедующий кафедрой ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства образования и науки России, Россия, 385141, г. Краснодар, Тахтамукайский р-н, Яблоновский 1, ул. Шовгенова, 28/2-10, e-mail: IlyaMB@ksma.ru

УДК 612.398.139-007: 612.753
© А.А. Мяснянкин, А.В. Коханов, В.В. Белопасов, Е.В. Метелкина, Ю.А. Кривенцев, 2011

А.А. Мяснянкин[1], А.В. Коханов[2], В.В. Белопасов[2], Е.В. Метелкина[3], Ю.А. Кривенцев[2]

ПУЛЬСОКСИМЕТРИЯ И МОНИТОРИНГ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

[1]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[3]Министерство здравоохранения Астраханской области

Изучены в комплексе данные неинвазивной пульсоксиметрии в условиях транспортировки больных в стационар и показатели красной крови, (содержания эритроцитов, гемоглобина, фетального гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроците, гематокрита, коэффициента анизотропии) и уровня железосодержащих белков плазмы крови (лактоферрина и ферритина) в первые дни после черепно-мозговой травмы различной степени тяжести. Определена диагностическая роль полученных данных.
***Ключевые слова**: черепно-мозговая травма, железосодержащиме белки, показатели красной крови*

A.A. Myasnyankin, A.V. Kokhanov, V.V. Belopasov, E.V. Metyolkina, Yu.A. Kriventsev

PULSE OXYMETRY AND MONITORING OF IRON-CONTAINING PROTEINS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH BRAIN INJURY

The data of non-invasive pulse oximetry of patients being transported to hospital, and red blood parameters (erythrocyte, hemoglobin, fetal hemoglobin levels, the average content of erythrocyte hemoglobin, hematocrit, the anisotropy coefficient) and the levels of iron-containing blood plasma proteins (lactoferrin and ferritin) in the first days after brain injury of varying severity are studied. The diagnostic role significance of the data are determined.
***Key words**: brain injury, iron-containing proteins, red blood parameters*

В остром периоде черепно-мозговой травмы за счет кровопотери, нарушений внешнего дыхания, гемодинамических нарушений и расстройств микроциркуляции часто развиваются гипоксические состояния, усугубляющие тяжесть черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Поэтому, оценка такого типа нарушений является актуальной проблемой нейротравматологии [1, 4, 7]. При этом следует учитывать не только степень кровопотери и анемии, но и показатели адаптации системы эритрона к гипоксии, проявляющиеся появлением ретикулоцитов, анизотропией и усиленным биосинтезом фетального гемоглобина и других белков, участвующих в транспорте железа [1, 2]. Доказано [2, 5], что при одном и том же парциальном давлении, фетальный гемоглобин (HbF) более активно поглощает кислород и с большей готовностью отдает углекислоту, чем гемоглобин взрослого (HbA).

Цель исследования: выяснение прогностического значения данных пульсоксиметрии и мониторинга железосодержащих белков у пациентов с черепно-мозговой травмой.

Материалы и методы. Исследование проведено на пострадавших с ЧМТ (63 больных с сотрясением головного мозга (СГМ) и 28 больных с ушибом головного мозга (УГМ) различной степени тяжести), доставляемых в ГКБ № 3 г. Астрахани бригадами интенсивной терапии городской станции скорой медицинской помощи. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц. Определяли концентрацию следующих железосодержащих белков: HbA, HbF, лактоферрин (ЛФ) и ферритин (Фр). Содержание HbA определяли на автоматическом анализаторе параллельно с другими гематологическими показателями. Для количественного анализа HbF применяли способ ракетного иммуноэлектрофореза в агаровом геле с использованием моноспецифических антисывороток, полученных гипериммунизацией кроликов [3, 6].

Количественное определение ЛФ и Фр проводили методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Исследование параметров парциального давления кислорода (pO_2) в капиллярной крови проводилось в условиях транспортировки больных в стационар с помощью неинвазивного пульсоксиметра «Кардекс». Для оценки динамики pO_2 использовали следующие показатели: 1) относительный (в %) исходный уровень pO_2, 2) время от начала оксигенации больного до начала подъема pO_2, 3) время от начала подъема pO_2 до максимального подъема pO_2, 4) величину максимального подъема pO_2 (в %), 5) время с момента прекращения оксигенации больного до начала падения pO_2, 6), время снижения pO_2 до исходного уровня.

Результаты и обсуждение. У больных с ЧМТ в первую неделю после травмы отмечается нарастание анемии, что проявляется снижением числа эритроцитов, HbF, HbA, гематокрита и среднего содержания HbA в эритроцитах. Снижение числа эритроцитов обусловлено не только кровопотерей, но и повышенным их потреблением, вследствие гиперагрегации и разрушения [5]. Данная компенсаторная реакция проявляется появлением молодых клеток – ретикулоцитов, изменением среднего объема эритроцитов, депрессией синтеза γ-

цепей гемоглобина, что ведет к увеличению в эритроцитах количества HbF. Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать отмеченные изменения со стороны эритрона как механизм долговременной адаптации организма к гипоксии. Четко прослеживается достоверная связь уровня HbF с тяжестью ЧМТ ($r=0,92$, $p<0,05$).

Максимальные уровни HbF выявлены у пострадавших с ЧМТ при циркуляторных гипоксиях на фоне сопутствующей соматической хронической патологии. Снижение относительных и абсолютных значений HbF по сравнению с контрольной группой выявлено у пострадавших с ЧМТ на фоне геморрагического шока и сопутствующей ему анемии. Динамика нарастания, плато и снижения pO_2 зависела от степени выраженности и преобладающего характера гипоксии у больных и позволили выделить группы пострадавших с ЧМТ с различными вариантами гипоксии.

Кроме того, установлено, что на графики динамики pO_2 влияет не только скорость оксигенации больного, но и характер и интенсивность медикаментозной терапии. Для больных с легкой черепно-мозговой травмой – сотрясением головного мозга (СГМ) более характерно увеличение в крови ферритина (1,65±0,20) при нормальных уровнях лактоферрина (ниже 1 мг/л) ($p<0,05$). Установлено, что в группе больных с внутричерепными гематомами средняя концентрация ЛФ в 1,6 раз выше (2,75±0,41) по сравнению с группой больных с ЧМТ без признаков внутричерепного кровотечения ($p<0,05$).

Анализ результатов исследования содержания ЛФ свидетельствует, что при легкой черепно-мозговой травме уровень его в сыворотке крови не изменяется ($p>0,05$). Наибольшие концентрации ЛФ отмечаются у больных с тяжелой сочетанной ЧМТ (в 1-3 сутки). В группах с изолированной ЧМТ и с переломами костей уровень лактоферрина за время наблюдения постепенно нормализуется. А у больных с тяжелой сочетанной ЧМТ на 3-4 неделе снова происходит его возрастание (1,65±0,20, $p<0,01$), что может быть связано с ответной реакцией организма на факторы, отягчающие течение травматической болезни (длительное пребывание на аппаратном дыхании, трофические нарушения, ишемизация тканей, микробная кантаминация, резорбция эндотоксинов).

В отличие от всех остальных групп больных, в данной подгруппе в течение первой недели достоверно повышен уровень сывороточного ЛФ (1,72±0,29, $p<0,05$) и гиперлактоферринемия сохраняется вплоть до 14-19 суток. Обнаружена также взаимосвязь между повышенным уровнем лактоферрина и наличием у пострадавшего переломов костей черепа различных локализаций. Таким образом, можно заключить, что уровень лактоферрина в сыворотке крови больных с ЧМТ прямо пропорционален ее тяжести ($r=0,94$).

Нами показано, что повышение уровня Фр в сыворотке крови наблюдается уже у больных с легкой ЧМТ и прогрессивно увеличивается по мере нарастания ее тяжести ($r=0,88$).

Уровни ЛФ и Фр не обнаружили существенной взаимосвязи с характером гипоксии: максимальные цифры ЛФ встречаются как при обширном инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком, так и при острых пневмониях с выраженной дыхательной недостаточностью, но остаются умеренно повышенными при отеке легких. Уровни Фр незначительно повышаются в первые часы (1,23±0,12). Повышение концентрации ЛФ у пострадавших с ЗЧМТ (2,33±0,32) обнаруживается уже в первые часы тяжелой ЧМТ.

Выводы. Показано, что сочетание неинвазивной пульсоксиметрии с экспресс исследованием показателей красной крови и уровня железосодержащих белков плазмы крови (лактоферрина и ферритина) повышает качество диагностической и прогностической оценки в первые дни после черепно-мозговой травмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белопасов В.В. Клинико-диагностическое значение иммунохимического анализа белкового спектра ликвора при заболеваниях нервной системы: дис. ... д-ра мед. наук. – Астрахань, 1997. – 327 с.
2. Гуревич М.И., Берштейн С.А. Механизмы регионарных сосудистых реакций при изменениях кислородного баланса / Регионарное и системное кровообращение. – Л.: Медицина, 1978. – С. 39-49.
3. Кривенцев Ю.А., Никулина Д.М., Бисалиева Р.А. Способ количественного определения фетального гемоглобина человека: пат. 2310204 Рос. Федерации. № 2006107774; заявл. 13.03.06; опубл. 10.11.2007, – 7 с.
4. Лихтерман Л.Б. Принципы современной периодизации течения черепно-мозговой травмы // Вопр. нейрохир. – 1990. – № 6. – С. 13-16.
5. Ненашев А.А., Тищенко И.М., Шидов З.А. Механическая резистентность эритроцитов и массоперенос кислорода при гипоксических состояниях различного генеза // Физиол. журнал АМ УССР. – 1985. – № 6. – С. 650-657.
6. Никулина Д.М., Кривенцев Ю.А., Бисалиева Р.А., Лапеко С.В. Новый иммунохимический тест для лабораторной оценки состояния эритрона. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 12. – С. 27-30.
7. Ромоданов А.П. Прогрессирующие последствия ЧМТ // Вопр. нейрохир. – 1986. – № 1. – С. 13-17.

Мяснянкин Александр Алексеевич, врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 25-32-61

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-51-64, e-mail: kokhanov@mail.ru

Белопасов Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-51-64.

Метелкина Елена Владимировна, главный специалист отдела организации медицинской помощи «Министерство здравоохранения Астраханской области», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, 16-В, тел. (8512) 54-16-03

Кривенцев Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-53-21, e-mail: rabbit1630@mail.ru

УДК 577.112.083
© М.В. Рамазанов, Ю.А. Кривенцев, Е.А. Гребнева, А.И. Носков, 2011

М.В. Рамазанов[1], Ю.А. Кривенцев[1], Е.А. Гребнева[2], А.И. Носков[1]

НОВЫЙ СПОСОБ ОЧИСТКИ ФЕРРИТИНА

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

Разработан простой, эффективный и экономичный способ выделения и очистки тканевого ферритина человека.
***Ключевые слова**: ферритин, очистка, способ.*

M.V. Ramazanov, Yu.A. Kriventsev, E.A. Grebneva, A.I. Noskov

A NEW METHOD OF TREATING FERRITIN

A simple, effective and economical method for isolation and purification of human tissue ferritin was worked out.
***Key words**: ferritin, cleaning, fashion.*

Ферритин (Ф) – высокомолекулярный водорастворимый железосодержащий белок. Наибольшее его количество находится в клетках печени, селезенки, костного мозга, где наиболее интенсивно проходят процессы синтеза, созревания и деградации гемоглобина. Ферритин активно участвует в метаболизме и перераспределении железа в организме. Вследствие различий по составу субъединиц молекулярная масса изоферритинов колеблется от 440000 дальтон у легких фракций изоферритинов селезенки до 500000 дальтон у тяжелых мышечных мультимеров [1, 2, 3, 4, 5]. Ферритин является термостабильным протеином [6]. Это его свойство практически всегда используют при выделении и очистке белка. Одной из важнейших проблем при очистке Ф является очень низкая его концентрация в экстракте после термической обработки, вынуждающая методистов прибегать к трудоемким и неэкономичным процессам концентрирования [7].

Цель исследования: разработка простого и экономичного способа выделения и очистки ферритина.

Материалы и методы. Биоматериалом для выделения и очистки Ф являлись ткани человеческой плаценты, получаемые в отделении патологической анатомии ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани согласно нотариально заверенному договору, с письменного согласия родильниц. Всего было получено 24,4 кг плацентарной ткани.

В процессе работы использовали методы механически-термической гомогенизации, тепловой обработки, центрифугирования, ионообменной хроматографии на QAE-sephadex A-50, электрофорез в полиакриламидном геле и оптические методы определения концентрации белка в растворе. Контроль концентрации Ф проводили методом ИФА. Для статистического анализа результатов исследования был использован лицензионный пакет прикладных программ статистического анализа Excel-2003 (Microsoft), Statistica 6.0 (StatSoft. Inc.).

Результаты и обсуждение. В ходе работы разработан оригинальный алгоритм выделения и очистки Ф, включающий последовательные этапы:

1. *Гомогенизация биоматериала*. Плацентарная ткань измельчалась и подвергалась механической гомогенизации с использованием в качестве абразива мелкодисперсной стеклянной крошки. Полученную кашицу замораживали при -18ºС и оттаивали. Экстрагирование цитозольных белков проводили добавлением 0,85% раствора хлорида натрия в объемном соотношении ткань-раствор: 1 к 2. После центрифугирования при 8000 об/мин в течение 30 мин осадок отбрасывали.

2. *Термическая обработка*. Полученный на предыдущем этапе супернатант подвергали термической обработке при 70ºС в течении 120 мин с постоянным контролем температуры. После охлаждения до 22ºС раствор подвергали повторному центрифугированию при 8000 об/мин в течении 30 мин, осадок отбрасывали, а супернатант подвергали фильтрации.

3. *Ионообменная хроматография на QAE-sephadex A-50* – ключевой этап, позволяющий не только очищать, но и значительно концентрировать Ф, полученный на предыдущем этапе.

QAE-sephadex был выбран как сорбент в силу его чрезвычайно высокой емкости, что является преимуществом при обработке больших объемов материала. В качестве рабочего буфера был выбран 0,05М трис-HCl буфер, pH 6,5. Гель замачивали, декантировали, вносили в колонку и проводили его «раскачивание» поочередной обработкой 0,5М раствором HCl, дистиллированной водой и 0,5М раствором NaOH (5-кратным объемом колонки в каждом случае). Затем гель промывали рабочим буфером до достижения элюатом кислотности буферного раствора. Материал, предназначенный для хроматографии предварительно доводили до pH 6,5 путем диализа против рабочего буфера в течение 8 часов. Белковый раствор вносили в колонку из расчета: 10 мл раствора на 1 мл геля. Элюцию фиксированного на геле белка проводили резким однократным подъемом ионной силы буфера до 0,5 моль/л (добавлением NaCl). В таких условиях весь фиксированный на геле белок быстро элюируется в малом объеме (эффект концентрирования). Контроль качества очистки проверяли электрофорезом полученных белковых препаратов в полиакриламидном геле.

Эффективность разработанного способа получения Ф оценивали по основным характеристикам очистки: абсолютным количествам искомого белка в препарате, относительной массовой доле искомого белка, степени очистки и выходу продукта (табл.).

Таблица

Анализ качества выделения Ф (M±m)

Основные этапы выделения	Общий белок, мг/л	Кол-во продукта, мг/л	Целевой продукт, %	Степень очистки Ф
Экстракт плаценты	856,00±19,00	39,00±4,20	4,56±0,07	1,00
Термическая обработка	94,00±6,40	35,00±2,80	37,23±1,20	8,16±0,30
Ионообменная хроматография	11150,00±301,90	9950,00±211,40	89,24±4,60	19,57±0,94

Приведенные данные демонстрируют следующие преимущества предлагаемого способа:

1. Простота – для получения очищенного препарата Ф достаточно всего трех доступных этапов;
2. Экономичность:

а) финансовых затрат – все необходимые реактивы и оборудование недороги;

б) трудозатрат – благодаря простоте, для реализации достаточно одного лаборанта;

3. Скорость – все этапы процесса занимают не более суток;
4. Способность обработки больших объемов материала;
5. Многократность использования ионообменного сорбента;
6. Концентрирование материала – заключительный этап реализует сразу две задачи: тонкая очистка белка и параллельное эффективное его концентрирование в 250-300 раз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бугланов А.А. Метаболизм железа и металлопротеиды (обзор) // Вопросы медицинской химии. – 1988. – № 1. – С. 2-7.
2. Верболович П.А., Утешев А.Б. Железо в животном организме. – Алма-Ата, 1967. – 263 с,
3. Ивашкина С.Г., Деречинская Е.Л., Немов В.В. Оценка уровня ферритина при гастроэнтерологических заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995. – № 2. – С. 8-11.
4. Ивашкина С.Г., Немов В.В., Кораблев С.Б. [и др.]. Динамика сывороточного ферритина при термической травме // Гематология и трансфузиология. – 1997. – № 6. – С. 42-43.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. – Мн., Беларусь, 2002. – Т. 2. – 318 с.
6. Митерев Ю.Г., Назаретян М.К., Андреева А.П. [и др.]. Ферритин: структура, функция и клинические аспекты // Гематология и трансфузиология. – 1983. – № 6. – С. 38-44.
7. Тарасенко В.В., Кривенцев Ю.А. Разработка метода очистки ферритина и создание диагностического набора на его основе // Материалы международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования университетов, интеграция в региональной инновационный комплекс». – г. Астрахань. – 2010. – Т. 5. – С. 138-139.

Рамазанов Магомед Валединович, ассистент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Кривенцев Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Гребнева Елена Александровна, врач приемного отделения НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, 1. тел. (8512) 71-55-60, e-mail: oboltys@rambler.ru

Носков Андрей Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 71-55-60

УДК 577.122.8.0618.532.4
© Н.В. Спиридонова, О.А. Гусякова, М.В. Буданова, Е.В. Мелкадзе, О.И. Мелешкина, 2011

Н.В. Спиридонова, О.А. Гусякова, М.В. Буданова, Е.В. Мелкадзе, О.И. Мелешкина

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОТЕРИ ПЛОДА

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Получены новые данные о состоянии белкового, углеводного, минерального обменов у женщин с привычным невынашиванием беременности.
Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, показатели метаболизма, группы крови

N.V. Spiridonova, O.A. Gusyakova, M.V. Budanova, E.V. Melkadze, O.I. Meleshkina

METABOLIC CHANGES IN WOMEN WITH THE SYNDROME OF FETAL LOSING

The new data of the protein state, carbohydrate and mineral metabolism in women with habital delivery misfunction were found out.
Key words: *habital delivery misfunction, metabolic rate, blood group.*

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области профилактики и лечения, привычная потеря беременности продолжает оставаться одним из приоритетных направлений современного акушерства и гинекологии [1, 2, 3]. В России на долю привычного невынашивания беременности приходится 10-25% от всех желанных беременностей [4]. Риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после двух предшествующих самопроизвольных прерываний, риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38% [5].

Выявление метаболических нарушений у женщин с привычной потерей беременности позволит при лечении целенаправленно воздействовать на патогенетические звенья синдрома потери плода, наиболее эффективно проводить предгравидарную подготовку и профилактику привычной потери беременности.

Цель исследования: охарактеризовать метаболические нарушения при привычном невынашивании беременности.

Материалы и методы исследования: обследовано 300 пациенток с синдромом потери плода и 50 соматически здоровых беременных женщин. Объектом исследования параметров метаболизма была сыворотка крови.

Результаты и обсуждение. При обработке полученных результатов было выявлено в крови у женщин с привычным невынашиванием в сравнении с практически здоровыми беременными повышение количества ретикулоцитов ($p<0,002$), лейкоцитов ($p<0,045$) и тромбоцитов ($p<0,012$). Отмечено снижение уровня сегментоядерных лейкоцитов ($p<0,001$) по отношению к группе контроля.

Оценивая показатели белкового обмена у здоровых женщин и у пациенток с синдромом потери плода, в целом можно отметить повышение фибриногена ($p<0,029$), увеличение активности аланинаминотрансферазы ($p<0,046$), а также снижение активности α-амилазы ($p<0,005$) в сравнении со здоровыми женщинами. Наблюдается также возрастание холестерина ($p<0,01$) в крови у женщин с привычным невынашиванием, незначительное повышение глюкозы и снижение уровня β-липопротеинов.

С целью выявления генетически детерминированных метаболических особенностей у женщин с синдромом потери плода нами был проведен анализ по различным группам крови (табл.).

Таблица

Показатели метаболизма у женщин с привычным невынашиванием беременности с различной группой крови по системе АВ0

Показатели	Группа крови	Контрольная группа, M±m	Женщины с привычным невынашиванием беременности, M±m
Фибриноген, (г/л)	0(I)	3,14±0,11	3,47±0,09
	A(II)	3,36±0,13	3,43±0,06
	B(III)	3,21±0,17	3,58±0,13
	AB(IV)	3,17±0,38	3,60±0,13
АЛАТ, (Ед/л)	0(I)	18,95±1,13	19,97±0,62
	A(II)	18,83±1,19	21,44±0,58
	B(III)	19,43±1,27	21,89±1,09
	AB(IV)	21,33±3,71	21,31±1,51
АСАТ, (Ед/л)	0(I)	18,05±1,04	20,50±0,67
	A(II)	20,00±1,20	20,55±0,49
	B(III)	20,14±1,82	20,25±0,70
	AB(IV)	19,00±4,16	20,00±9,27
Общий белок, (г/л)	0(I)	74,27±1,04	68,30±0,75**
	A(II)	74,61±1,17	69,01±0,48**#
	B(III)	74,86±2,12	70,23±0,67*#
	AB(IV)	72,67±0,88	66,51±0,18*#
Мочевина, (ммоль/л)	0(I)	4,95±0,32	3,45±0,14**
	A(II)	4,79±0,23	3,63±0,09**
	B(III)	5,37±0,55	3,69±0,15**
	AB(IV)	4,27±1,08	3,45±0,20
α-амилаза, (Ед/л)	0(I)	41,23±4,49	33,00±8,29
	A(II)	33,35±4,26	26,33±6,79
	B(III)	54,57±10,19	22,49±3,27*
	AB(IV)	46,67±13,22	18,60±0,60
Щелочная фосфотаза, (Ед/л)	0(I)	185,23±12,83	154,50±14,27
	A(II)	194,78±11,35	104,77±16,55**
	B(III)	199,00±24,77	136,43±9,43*
	AB(IV)	191,67±29,35	120,00±9,27
Билирубин, (мкмоль/л)	0(I)	12,20±0,64	11,40±0,39
	A(II)	13,11±0,67	10,42±0,20*
	B(III)	13,79±1,55	10,58±0,41*
	AB(IV)	11,17±0,94	10,68±0,51
Глюкоза, (ммоль/л)	0(I)	4,08±0,14	4,35±0,07
	A(II)	4,16±0,13	4,25±0,04
	B(III)	4,16±0,24	4,30±0,07
	AB(IV)	4,40±0,56	4,37±0,09
β-липопротеины, (ммоль/л)	0(I)	4,46±0,16	3,35±1,35
	A(II)	4,33±0,13	4,05±0,79
	B(III)	3,80±0,00	4,37±0,52
	AB(IV)	4,30±0,00	5,25±1,05
Холестерин, (ммоль/л)	0(I)	4,41±0,15	4,49±0,22
	A(II)	4,07±0,17	4,71±0,15*
	B(III)	4,33±0,38	4,81±0,23
	AB(IV)	3,70±0,32	4,92±0,72

Примечание: статистические различия достоверны:

***-p<0,05- при сравнении между контрольной группой и женщинами с привычным невынашиванием беременности соответствующей группы крови**

****-p<0,005- при сравнении между контрольной группой и женщинами с привычным невынашиванием беременности соответствующей группы крови**

#-p<0,05- при сравнении между женщинами с привычным невынашиванием различной группы крови

При этом установлена ассоциированность частоты встречаемости привычного невынашивания беременности с генетически детерминированным фактором – группой крови. Выявлено доминирование A(II) группы крови среди женщин с привычным невынашиванием беременности, у которых метаболические изменения наиболее выражены. У пациенток с O(I) группой крови отмечается минимальная частота встречаемости синдрома потери плода.

На наш взгляд патогенетически значимыми для развития привычного невынашивания беременности являются следующие метаболические изменения: прогрессирующая гипопротеинемия, несбалансированность липидного спектра крови, десинхронизация молекулярных регуляторных процессов в результате нарушения процессов фосфорилирования и дефосфорилирования с участием фосфатаз. Целесообразно выделить в группу риска по развитию синдрома потери плода женщин с А(II) группой крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Зароченцева Н.В. [и др.]. Роль инфекции в генезе невынашивания беременности. // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». – М., 2008. – С. 77.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология» – 2007 – № 5, – С. 24-27.
3. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. – Москва, 2010. – 536 с.
4. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности // Практикующий врач. – 2004 – № 3. – С. 10-22.
5. Itsekson Alek M., Seidman Daniel S., Zolti Matityahu [et al.] Recurrent pregnancy loss and inappropriate local immune response to sex hormones // Amer. J. Reprod. Immunol. – 2007. – № 2. – P. 160-165.

Спиридонова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Полевая, 80, тел. (8463) 37-02-33.

Гусякова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171, тел. (8463) 32-91-82

Буданова Марина Владимировна, соискатель кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Полевая, 80, тел. (8463) 37-02-33.

Мелкадзе Елизавета Валерьевна, соискатель кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Полевая, 80, тел. (8463) 37-02-33.

Мелешкина Ольга Игоревна, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171, тел. (8463) 32-91-82.

УДК 616.381-002-092.9-085.273.2 : 615.849.19 : 577.15

© Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, Д.М. Галимов, Л.Т. Идрисова, И.Д. Исаков, 2011

Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин, Д.М. Галимов, Л.Т. Идрисова, И.Д. Исаков

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ 5-ОКСИ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Уфа

При развитии воспалительного процесса в брюшной полости активируется свободнорадикальное окисление, снижается энергетический потенциал эритроцитов. Лечебная санация брюшной полости не обеспечивает в полной мере коррекцию возникших нарушений. Включение в терапию перитонита низкоинтенсивного лазерного излучения и комплекса янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом улучшает окислительно-энергетический потенциал эритроцитов раньше и в большей степени, чем их раздельное применение.

***Ключевые слова**: лазерное излучение, эритроциты, перитонит.*

D.V. Srubilin, D.A.Enikeev, V.A. Myshkin, D.M. Galimov, L.T. Idrisova, J. D. Isakov

EFFECT OF LOW LEVEL LASER AND 5-HYDROXY-6-METHYLURACIL AND SUCCINIC ACID COMPLEX COMPOUND ON FUNCTIONAL STATE OF ERYTHROCYTES IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

With the development of inflammatory processes in the abdominal cavity, free radical oxidation enhances, energetic potential of erythrocytes reduce. Medical treatment of the abdominal cavity does not correct the types of damage produced. The involvement

of LILR and complex of amber acid with 5-hydroxy-6-methyluracil in the therapy improves oxidative-energetic potential of erythrocytes much earlier and to a greater extent than their separate application.

***Key words**: laser radiation, the red blood cells, peritonitis*

Актуальной проблемой хирургии является оптимизация методов послеоперационной интенсивной терапии распространенного перитонита [4]. Состояние клеточных мембран отражает суммарное влияние всех повреждающих факторов, действующих на клетку. В работах многих авторов установлена тесная корреляция между изменениями свойств мембран эритроцитов и клеточных мембран внутренних органов [2, 3, 5, 6]. Эритроциты, тесно контактируя со всеми тканями и вступая с ними в морфофункциональные взаимоотношения, собственной качественной и количественной перестройкой отражают происходящие в организме физиологические и патологические изменения. [1] В рамках проблемы эффективного лечения при перитоните не в полной мере изучены влияние и пути реализации таких направлений, как использование низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и антиоксидантной, антигипоксантной терапии.

Целью работы явилось изучение влияния раздельного и комбинированного применения лазерного излучения и комплекса янтарной кислоты (ЯК) с 5-окси-6-метилурацилом на окислительно-энергетический потенциал эритроцитов при экспериментальном перитоните.

Материалы и методы. Проведены эксперименты с использованием 36 белых крыс-самцов массой 220-250 г. Перитонит у животных воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 10% каловой взвеси в дозе 1,0 мл на 100 г. массы. На животных 1-й группы (n=6) изучали изменения, происходящие при самостоятельном динамическом развитии перитонита. У крыс 2, 3, 4 и 5 групп (n=15 в каждой группе) с целью лечения перитонита через 8 часов после введения каловой взвеси выполняли лапаротомию и санировали ее.

В течение эксперимента все группы животных при остром перитоните получали подкожно физиологический раствор в суточной дозе 10 мл. Животные третьей группы также получали курс сочетанного воздействия импульсного низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) с длиной волн 0,63 и 0,89 мкм. В четвертой группе дополнительно для фармакологической коррекции применяли комплексное соединение янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом. Антиоксидант вводили внутрибрюшинно в режиме монотерапии в дозе 50 мг/кг ежедневно с интервалом 12 часов. В пятой экспериментальной группе животные получали комбинированную терапию, включающую лазерное излучение и комплекс янтарной кислоты с 5-окси-6-метилурацилом. Животных выводили из эксперимента на 1-е, 3-е и 5-е сутки после операции.

Состояние эритроцитов оценивали, определяя содержание диеновых конъюгатов [2], активность ферментов антиоксидантной защиты: каталазы [3], супероксиддисмутазы [4], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [5], а также количество восстановленного глутатиона. С целью оценки энергетического метаболизма регистрировали содержание в эритроцитах АТФ [1]. В сравниваемых группах определяли средние величины (M), ошибку средних величин (m). Оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента (t). Минимальный уровень достоверности верифицировали при $p<0,05$.

Результаты. Результаты проведенных исследований, представленные в таблице показывают, что при перитоните у крыс 1 группы уровень диеновых конъюгатов (ДК) возрастал в 3,1 раза ($p<0,05$) на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы (СОД) в 1,7 раза ($p<0,05$) и каталазы в 1,6 раза ($p<0,05$). При этом отмечалось снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) в 1,8 раза ($p<0,05$), а также содержание восстановленного глутатиона и АТФ в 2,4 раза ($p<0,05$) и 2,4 раза ($p<0,05$) соответственно.

Таблица

Влияние НИЛИ, комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом и их комбинированного применения на перекисное окисление липидов, на активность антиокислительной системы и энергетический потенциал эритроцитов у крыс при перитоните (M±m)

Показатель	Интактные животные (n=6)	Группы животных (n=15 в группе)	Значение показателей на этапах исследования (от момента моделирования)		
			1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки
1	2	3	4	5	6
ДК, (λ=232) усл. ед./мл крови	1,80±0,16	1-я группа	5,60±0,44*		
		2-я группа	5,10±0,36*	3,80±0,25*	4,40±0,27*
		3-я группа	4,90±0,28*	3,80±0,19*	3,60±0,31*^
		4-я группа	4,80±0,31*	2,90±0,15*^	2,70±0,12*^
		5-я группа	4,60±0,23*	2,30±0,19*^	1,70±0,16^
Каталаза, ммоль/мин × мг гемоглобина	92,7±4,8	1-я группа	58,30±5,13*		
		2-я группа	73,10±6,33*	62,90±4,91*	67,10±7,11*
		3-я группа	78,10±3,21*	112,30±5,43*^	88,20±4,42^
		4-я группа	85,10±5,74	79,80±4,61*^	84,20±6,51^
		5-я группа	81,30±4,22*	105,80±3,33*^	116,30±7,53*^
СОД, усл.ед./мг гемоглобина	1,90±0,09	1-я группа	1,10±0,13*		
		2-я группа	2,40±0,15*	2,50±0,21*	1,10±0,11*
		3-я группа	2,50±0,21*	2,50±0,17*	2,60±0,14*^
		4-я группа	2,10±0,12	2,30±0,18*	2,20±0,22^
		5-я группа	2,30±0,16*	2.20±0,21	2,30±0,13*^

1	2	3	4	5	6
АТФ, мкмоль/мл эритроцитов	1,80±0,19	1-я группа 2-я группа 3-я группа 4-я группа 5-я группа	0,80±0,03* 1,00±0,07* 1,30±0,09*^ 1,10±0,03* 1,20±0,05*^	 1,10±0,11* 1,30±0,07*^ 1,20±0,08* 1,60±0,04^	 1,30±0,05* 1,30±0,11* 1,30±0,05* 1,50±0,06^
Г6ФДГ, нмоль/мин × мг гемоглобина	14,5±0,4	1-я группа 2-я группа 3-я группа 4-я группа 5-я группа	8,10±0,31* 16,20±0,51* 17,10±0,63* 13,20±0,32*^ 15,30±0,29	 13,90±0,49 15,20±0,34^ 16,80±0,43*^ 17,40±0,34*^	 10,20±0.82* 16,30±0,41*^ 15,20±0,61^ 18,90±0,57*^
Восстановленный глютатион, мг %	78,3±3,5	1-я группа 2-я группа 3-я группа 4-я группа 5-я группа	32,30±6,72* 50,30±6,23* 70,10±3,31^ 67,50±2,12*^ 73,20±3,74^	 60,20±4,31* 67,30±2,92* 91,70±6,31*^ 102,30±5,94*^	 51,30±5,22* 68,30±3,73*^ 84,50±4,24*^ 95,40±5,23*^

Примечание: * - различие достоверно (p<0,05) по сравнению с интактными животными;
^ - различие достоверно (p<0,05) по сравнению со 2-й группой.

Во 2-й группе животных, проведенная лечебная санация брюшной полости, позволила уменьшить выраженность окислительного стресса. Отклонение показателей антиокислительной системы (АОС) от контрольных данных были наименьшие на 3 сутки развития перитонита. В то же время на 5 сутки на фоне сохраняющегося высокого уровня ДК, активность СОД, ключевого компонента антиоксидантной защиты, снижалась в 1,8 раза (p<0,05) по сравнению с контролем и в 2,4 раза по сравнению с данными 3-х суток. Торможение активности СОД во многом связана с избытком перекиси водорода, накапливающаяся к 5 суткам, вследствие сохраняющегося дефекта каталазы и снижения активности глутатионового звена антиоксидантной защиты. В эти же сроки снижалась активность Г6ФДГ в 1,4 раза (p<0,05) и содержание восстановленного глутатиона в 1,5 раза (p<0,05). Наблюдаемое нами уменьшение концентрации АТФ в эритроцитах приводит к снижению скорости образования восстановленных эквивалентов, тем самым повышается опасность окислительного разрушения эритроцитов, снижается их деформированность. Следовательно, у 2-й группы животных на фоне проведенной лечебной санации брюшной полости продолжаются окислительные процессы при истощении систем антиоксидантной защиты и дефиците энергии. В 3-й экспериментальной группе повышение активности каталазы и СОД при применении НИЛИ наиболее выражено на 3-и сутки и может быть связано со способностью НИЛИ активировать ингибированную в условиях кислых pH супероксиддисмутазу. Важную роль в адсорбции излучения играет гемсодержащий фермент каталаза, где происходит структурная перестройка, ведущая к активации фермента. Недостаточно выраженный эффект НИЛИ в данных условиях эксперимента объясняется, по-видимому, отсутствием запаса эндогенных антиоксидантов, реактивация которых оказывается недостаточной для нормализации баланса про - и антиокислительной активности.

Терапия перитонита помимо специфических средств должна, по-видимому, включать препараты, ограничивающие активацию окислительного стресса и оказывающие корригирующее влияние на метаболические процессы, компенсируя дефицит природных антиоксидантов. Комплексное соединение ЯК с 5-окси-6-метилурацилом. является ингибитором свободнорадикального окисления, а также обладает противогипоксической активностью. Комплекс ЯК с 5-окси-6-метилурацилом, примененный в 4-й экспериментальной группе в режиме сопроводительной коррекции ограничивал развитие окислительного стресса. При этом отклонения показателей от нормы были менее выраженными на конечных этапах наблюдения. При применении комбинированной терапии у животных 5-й группы с первых дней зафиксировано меньшее содержание продуктов ПОЛ в эритроцитах, повышение активности СОД, Г6ФДГ, а также количества восстановленного глутатиона. Кроме того, комбинированная терапия улучшала энергетический потенциал эритроцитов, увеличивая сниженную концентрацию АТФ в 2 раза (p<0,05) по сравнению с животными 1-й группы,

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют об активации процессов свободнорадикального окисления эритроцитов, снижении их энергетического потенциала. Лечебная санация брюшной полости не обеспечивает в полной мере коррекцию возникших нарушений. Включение в терапию перитонита НИЛИ и комплекса ЯК с 5-окси-6-метилурацилом улучшает окислительно-энергетический потенциал эритроцитов раньше и в большей степени, чем их раздельное применение, что в целом способствует поддержанию функциональной устойчивости транспортной системы и повышает ее адаптационные возможности при перитоните.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров П.В. Экспериментальная оценка гепатоцитомодулирующего эффекта мембранопротекторов при эндотоксикозе: автореф. дис. … канд. биол. наук. – Саранск, 2007. – 20 с.
2. Виноградов И.Л., Багрянцева С.Ю., Дервиз Г.В. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. – 1980. – № 7. – С. 424-426.

3. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 127-130.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-18.
5. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 48-50.
6. Glock G., MeLean P. Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver // Biochem. – 1953. – Vol. 55, № 3. – P. 400-408.

Срубилин Дмитрий Витальевич, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71, e-mail: srubilina@mail.ru

Еникеев Дамир Ахметович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71

Мышкин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71

Галимов Данис Мухарямович, ассистент кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71

Идрисова Ляля Туляковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71

Исаков Илья Дмитриевич, студент 3 курса ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450043, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 73-85-71.

УДК 618.3-008.6;577.152.271
© А.Е. Сухарев, Н.А. Булах, Л.М. Ахушкова, Н.П. Москаленко, Ю.В. Вайчулис, Т.Н. Ермолаева, 2011

А.Е. Сухарев[1], Н.А. Булах[2], Л.М. Ахушкова[2], Н.П. Москаленко[2], Ю.В. Вайчулис[3], Т.Н. Ермолаева[4]

ПЛАЦЕНТАРНАЯ ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА И ОСТРОФАЗОВЫЕ БЕЛКИ В ОЦЕНКЕ ГЕСТОЗОВ

[1]Комитет по здравоохранению Администрации г. Астрахани
[2]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань
[3]МУЗ «Клинический родильный дом», г. Астрахань
[4]ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»

При гестозах иммунохимическими методами выявлено: в сыворотке крови снижение уровня плацентарной щелочной фосфатазы на фоне повышения С-реактивного протеина, продуктов деградации фибриногена и лактоферрина; в слюне – повышение количества лактоферрина, появление продуктов деградации фибриногена, щелочной фосфатазы, суммарной эстеразы. В моче обнаруживаются сывороточные белки от альбумина до иммуноглобулинов и щелочной фосфатазы плацентарного и не плацентарного типов. Указанные тесты могут быть рекомендованы в алгоритме диагностики и контроля лечения гестозов.

***Ключевые слова**: гестозы, плацентарная щелочная фосфатаза.*

A.E. Sukharev, N.A. Bulakh, L.M. Akhushkova, N.P. Moskalenko, Ju.V. Vaichjulis, T.N. Ermolaeva

THE PLACENTAL ALKALINE PHOSPHATASE AND ACUTE PHASE PROTEINS IN GESTOSIS ESTIMATE

The levels of PLAP are decreased and CRP, PDF and LF are increased in blood sera of gestosis patients. We revealed the increased amount of LF, PDF, a new form of alkaline phosphatase and esterase in saliva, and number of blood proteins from albumin to immunoglobulins with placental and non-placental type of alkaline phosphatase. These data may be useful for diagnosis and treatment control algorithm of gestosis.

***Key words**: gestosis, placental alkaline phosphatase.*

Работа выполнена при поддержке государственного контракта по проекту № 10-06-00621 РГНФ.

Плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ) и острофазовые белки могут участвовать в реакциях системы гемостаза. Гестозы нередко сопровождаются тромбогеморрагическими осложнениями и занимают второе место в структуре материнской смертности [1, 2].

Цель исследования: определение диагностического значения плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) и острофазовых белков при гестозах.

Материалы и методы. Иммунохимическими методами определяли ПЩФ, С-реактивный протеин (СРП), продукты деградации фибриногена (ПДФ), лактоферрин (ЛФ), щелочную фосфатазу (ЩФ), суммарную эстеразу (СЭ), белковые фракции, иммуноглобулины в сыворотке крови, слюне и моче 126 женщин в 3 триместре беременности, осложненной поздним гестозом 1-3 степени (основная группа) и 279 женщин с неосложненной беременностью в 1–3 триместре (контрольная группа) в возрасте 18-35 лет.

Результаты и обсуждение. *Сыворотка крови.* Уровень ПЩФ в сыворотке крови женщин с не осложненной беременностью с 1 до 3 триместра возрастает от 1 до 32 ЕД Боданского, количество СРП, соответственно, от 0,2 мг% до 0,4 мг%, а ЛФ – от 1500 нг/мл до 3500 нг/мл ($p<0,001$). ПДФ до периода родов не выявляется. При поздних гестозах отмечается достоверное снижение уровня ПЩФ в крови матери до 1-2 ЕД, повышение количества СРП в 4-8 раз (0,8-3,2 мг%), ЛФ – до 7600 нг/мл и ПДФ – до ½ титра ($p<0,001$).

Слюна. В слюне контрольных групп методом радиальной иммунодиффузии определяется лишь лактоферрин в количестве до 0,6 мг% в 13,3% случаев. При гестозах уровень ЛФ повышается до 2,4 мг% в 54% случаев, а также появляются фракции ЩФ с электрофоретической подвижностью альфа- и бета-глобулинов, СЭ и ПДФ, соответственно, у 51,3%, 48,6% и 27,0% обследованных женщин ($p<0,001$). После лечения частота обнаружения маркеров достоверно снижается ($p<0,001$), соответственно, до 7,0%, 39,5%, 11,6%. Частота определения ЛФ снижается до 34,9% и до 0,6 мг% ($p<0,001$). Щелочная фосфатаза слюны беременных с токсикозами устойчива к нагреванию до 60ºС в течение 10 минут, ингибируется L-фенилаланином, L-лейцином, L-цистеином, но не образует линию преципитации с антисывороткой к плацентарной ЩФ. Ранее мы обнаружили аналогичную щелочную фосфатазу в слюне больных с холециститами, панкреатитами и гепатитами [1]. Эти данные получены нами впервые. По нашему мнению, появление в слюне у женщин с осложненной беременностью указанной изоформы щелочной фосфатазы, наряду с другими иммунохимическими маркерами, может быть обусловлено токсикозом и печеночной дисфункцией

Моча. В обычной клинической практике белок в моче определяется суммарно методом фотометрии в растворе, что не дает представления о спектре белковых фракций, проникающих в мочу через почечный барьер. Для уточняющей диагностики использовали иммунохимические методы. В контрольных группах протеинурия не выявлена. При гестозах 1, 2 и 3 степени белок в моче рутинным методом регистрируется, соответственно, в 47%, 72% и 100% случаев. При этом, частота обнаружения протеинурии иммунохимическими методами при гестозах 1 и 2 степени достоверно выше, чем обычным методом, соответственно, 98% и 100% ($p<0,001$). По мере нарастания степени тяжести гестоза, отмечается последовательная элиминация с мочой от менее крупных молекул альбумина, альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2 – глобулинов до высокомолекулярных гамма-глобулинов, а также появление ЩФ не плацентарного и плацентарного типов, СЭ, ПДФ и иммуноглобулинов классов А и G. По нашему мнению, такая селективная протеинурия является результатом различной степени тяжести поражения клубочково-канальцевой системы при нефропатии у беременных с гестозами.

Таким образом, снижение уровня сывороточной ПЩФ при гестозах может указывать на плацентарную недостаточность, повышение СРП и ЛФ – на внутриутробное инфицирование (хориоамнионит), обострение хронических воспалительных заболеваний внутренних органов (холецистопанкреатит, пиелонефрит, сальпингоофорит), а ПДФ – на хронический ДВС-синдром [2]. Наряду с этим, иммунохимическое определение гидролаз и острофазовых белков в слюне и моче беременных женщин может быть рекомендовано в качестве дополнительного неинвазивного теста скрининга и мониторинга в группах беременных с гестозами и повышенного риска тромбогеморрагических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сухарев А.Е., Беда Н.А., Мамаева С.А. [и др.] Обнаружение щелочной фосфатазы в слюне больных панкреатобилиарной патологией и беременных с гестозами // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 9. – С. 90-92.
2. Сухарев А.Е., Вайчулис Ю.В., Асфандияров Р.И. [и др.] Плацентарная щелочная фосфатаза и острофазовые белки в клинико-лабораторной оценке факторов повышенного геморрагического риска в акушерстве: монография. – Москва-Астрахань, 2006. – С. 44-67.

Сухарев Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор РАЕ, главный онколог комитета по здравоохранению Администрации г. Астрахани, тел. (8512) 30-82-29.

Булах Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, e-mail.: anbeda@mail.ru

Ахушкова Лейла Магомедовна, врач акушер-гинеколог, заведующая отделением патологии беременных ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. 8-927-66-46-007

Москаленко Наталья Петровна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, e-mail: anbeda@mail.ru.

Вайчулис Юрий Викторович, кандидат медицинских наук, врач анестезиолог, МУЗ «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, 82, тел. (8512) 71-90-00.

Ермолаева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психологии развития и акмеологии ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, г. Астрахань, 414056, ул. Татищева, 20 а, e-mail: ermolaevatn@mail.ru

УДК 612.1: 616.36 – 002+ 616.36 – 004
© Н.Н. Тимошенко, В.В. Иванников, Г.Г. Сальникова, Б.Н. Левитан, 2011

Н.Н. Тимошенко[1], В.В. Иванников[2], Г.Г. Сальникова[3], Б.Н. Левитан[1]

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И ДВС-СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]МУЗ «Городская поликлиника № 4», г. Липецк
[3]ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница»

Обследовано 65 больных хроническим гепатитом и 20 циррозами печени. Показано уменьшение признаков ДВС-синдрома и улучшение показателей гемостаза после курса плазмафереза.

***Ключевые слова**: хронический гепатит, цирроз печени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, плазмаферез.*

N.N. Timoshenko, V.V. Ivannikov G.G. Salnikova, B.N. Levitan

PLASMAPHERESIS INFLUENCE ON HEMOSTATIC AND DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION INDEXES IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

65 patients with chronic hepatitis and 20 with liver cirrhosis were included in our study. The degree of disseminated intravascular coagulation signs and hemostatic index improvement were observed in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis.

***Key words**: chronic hepatitis, liver cirrhosis, disseminated intravascular coagulation, plasmapheresis.*

Нарушения системы гемостаза неизбежно развиваются у больных хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП), в последние годы установлен факт развития у них ДВС-синдрома [3, 4]. Имеются литературные данные о высокой эффективности дискретного плазмафереза (ПФ) в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся ДВС-синдромом [1, 2].

Цель исследования: изучить динамику показателей гемостаза и маркеров ДВС-синдрома после сеанса и курса дискретного плазмафереза у больных ХГ и ЦП.

Материалы и методы. Было обследовано 65 больных ХГ и 20 – ЦП, находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани. У 40 больных ХГ и 12 больных ЦП в комплексной терапии, наряду с общепринятым лечением, использовался метод дискретного ПФ. Контрольную группу составили 25 больных ХГ и 8-ЦП, получавших только общепринятую терапию: дезинтоксикационные средства, гепатопротекторы, витамины, коррекцию белковых и электролитных расстройств. Обследование больных проводилось при поступлении, после сеанса и курса ПФ перед выпиской из стационара. Число сеансов ПФ на курс лечения колебалось от 3 до 5. За сеанс ПФ извлекалось 30-40% объема циркулирующей плазмы. Интервал между процедурами ПФ составлял 3-4 дня. У всех пациентов проводилось сравнительное исследование показателей коагулограммы, а для оценки эффективности ПФ при ДВС-синдроме у 16 больных ХГ и 4 больных ЦП определяли содержание фибрин-мономерных комплексов (ФМ) с помощью этанолового теста и продуктов деградации фибриногена-фибрина (ПДФ) методом ИФА с использованием тест-системы производства ЗАО «НВО Иммунотех», г. Москва.

Результаты. Показано, что у больных ХГ и ЦП использование в комплексной терапии метода ПФ позволило добиться положительной клинико-биохимической динамики. Наряду с этим, у обследованных больных факторы системы гемостаза вели себя после лечения методом ПФ неоднозначно. Если величина протромбинового индекса после курса ПФ в среднем по группе практически не изменилась, по сравнению с исходной (соответственно, 88,3±1,5%, и 86,6±2,0%), то уровень фибриногена (ФГ) имел тенденцию, хотя и недостоверную, к

понижению (с 2,5±0,2 г/л до 2,1±0,1 г/л). При этом достоверное уменьшение концентрации ФГ в плазме крови после курса ПФ (p<0,05)было выявлено у 26 больных (45%). Подобное снижение концентрации ФГ можно расценить как неблагоприятный фактор, связанный, по-видимому, с потерей данного белка при удалении из кровяного русла значительных объемов плазмы. В подобных случаях целесообразно проводить плазмозамещение препаратами донорской плазмы или очищенной аутокриоплазмой. Кроме того, после курса ПФ наблюдалось улучшение показателей XIII фактора свертывания (повышение с 59,3±2,8 секунд до 68,7±3,1 секунд; p<0,05), антитромбина III (повышение с 66,3±2,9 секунд до 78,7±3,1 секунд; p<0,05), нормализация фибринолитической активности (соответственно, с 183,1±9,7 мин до 219,7±8,1 мин; p<0,05).

До проведения ПФ положительный тест на ФМ имелся у 14 больных (70%), причем в 6 случаях в высоком титре. Исходный средний уровень ПДФ составил 31,1±4,1 мкг/мл, что существенно (p<0,05) превышало нормальные значения – 18,6±3,2 мкг/мл. Достоверное повышение количества ПДФ в кровотоке наблюдалось у 12 пациентов (60%). После курса ПФ у 8 больных (57%) наблюдалось снижение или исчезновение из кровотока ФМ. Положительный этаноловый тест сохранялся лишь у 6 обследованных больных (30%), получивших курс ПФ. Тенденция к уменьшению содержание ПДФ в сыворотке крови отмечена уже после проведения сеанса ПФ, а после курса ПФ их уровень составил 24,3±3,4 мкг/мл, то есть был достоверно (p<0,05) ниже исходных значений и приближался к показателям у здоровых лиц. При этом уменьшение количества ПДФ в крови наблюдалось у 8 больных из 12 (67%). Повышенный уровень ПДФ после курса ПФ сохранялся лишь у 2 пациентов (16,7%). Подобная динамика маркеров ДВС-синдрома – ФМ и ПДФ может быть отнесена к положительному эффекту метода и свидетельствует об уменьшении признаков ДВС – синдрома у больных ХГ и ЦП после сеанса и курса ПФ, а, следовательно, улучшении у них реологических свойств крови.

Согласно полученным результатам, у большинства больных ХГ и ЦП после курса ПФ, наряду с улучшением клинико-лабораторной симптоматики, показателей коагулограммы, наблюдалась нормализация в крови уровня маркеров ДВС-синдрома – ФМ и ПДФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левитан Б.Н., Сальникова Г.Г., Миах С.М. Механизмы лечебного действия плазмафереза при хронических гепатитах и циррозах печени // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9. – № 1. – С. 97-98.
2. Эфферентная терапия / под ред. А.Л. Костюченко – СПб: ИКФ «Фолиант». – 2003. – 432 с.
3. Blonski W., Siropaides T., Reddy K.R. Coagulopathy in liver disease // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2007. – Vol. 10, № 6. – P. 464-473.
4. Violi F. Hemostasis in chronic liver disease // J. Thromb.Haemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 2065-2066.

Тимошенко Наталья Викторовна, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, тел. 8-917-18-39-245, e-mail: nauka15@mail.ru

Иванников Владимир Викторович, врач-гастроэнтеролог МУЗ «Городская поликлиника № 4», Россия, г. Липецк, ул. Советская, 11, e-mail: ivannikov-v777@rambler.ru

Сальникова Галина Геннадьевна, заведующая отделением эфферентной терапии ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 2, тел. (8512) 21-01-56

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 29-90-68, e-mail: bolev@mail.ru

УДК 616-053.9-08

© Е.В.Туровская, 2011

Е.В. Туровская

ГЕНДЕРНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Представлен гендерный анализ качества жизни пациентов пенсионного возраста после стационарного лечения. В результате лечения улучшились физическая, возросла социальная активность, возрос эмоциональный статус, повысилась субъективная оценка эмоционального состояния, настроения и в целом, общего состояния здоровья, как у мужчин, так и у женщин. Достигнутые показатели (за исключением показателя психического здоровья) все же оказались ниже показателей

здоровых людей, что связано с возрастом пациентов, который не позволяет достигнуть им оптимального уровня качества жизни, даже на фоне лечения.

Ключевые слова: *гендерный анализ, пенсионный возраст, качество жизни.*

E.V. Turovskaya

LIFE QUALITY GENDER ANALYSIS OF PENSIONABLE AGE PATIENTS AFTER TREATMENT AT THE HOSPITAL

Life quality gender analysis of pensionable age patients after treatment at the hospital is given. The physical, social activity, emotional status, the subjective estimation of emotional condition and mood both men and women are increased. The patients' showings are lower the showings of healthy, that is connected with the age of patients. It doesn't let them the optimum life quality level, even after the treatment.

Key words*: gender analysis, pensionable age, pensionable age*

Наиболее серьезной в настоящее время медицинской, социальной и экономической проблемой является старение населения России [1, 2]. Для оценки уровня социально-экономического благополучия социальных групп, для объективизации таких аспектов жизнедеятельности, как физическое состояние, эмоциональный, психологический и социальный статус, а также определения эффективности лечения в настоящее время используют понятие «качество жизни» (КЖ).

Цель. Провести гендерный анализ качества жизни пациентов пенсионного возраста после стационарного лечения.

Материалы и методы. Одним из используемых опросников для оценки КЖ [3] является краткая форма опросника Medical Outcomes Study Short Form (SF-36), которую мы использовали в настоящем исследовании для оценки КЖ пациентов пенсионного возраста: 115 мужчин и 112 женщин, поступивших на стационарное лечение. Все пункты опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллами, где 100 баллов представляет полное здоровье.

Результаты. В результате лечения показатель физического функционирования увеличился в 1,6 раза – с 29,3, до 46,9 балла у мужчин, у женщин в 1,5 раза с 30,1 до 45,2 баллов. На фоне лечения в стационаре уровень ролевой деятельности повысился с 6,9 до 13,3 балла у мужчин и с 5,3 до 13,7 баллов у женщин, что свидетельствует об увеличении возможностей в повседневной деятельности за счет улучшения физического состояния.

Показатель интенсивности боли увеличился с 46,3 до 56,5 балла у мужчин и с 44,1 до 58,7 у женщин, что характеризует снижение интенсивности боли. Общая оценка состояния здоровья пациентов к моменту выписки возросла в 1,37 раза у мужчин – с 34,2 до 47,0 баллов и в 1,3 раза у женщин: с 32,7 до 42,5 баллов.

Лечение в стационаре позволило улучшить все показатели, характеризующие психологический компонент здоровья. У больных, как у мужчин, так и у женщин возросла жизненная активность, появилось определенное ощущение прилива сил и энергии. Показатель жизненной активности у мужчин увеличился с 32,9 до 43,1 балла, у женщин с 33,3 до 44,1 балла.

В то же время уровень социального функционирования возрос незначительно – с 51,2 до 56,1 баллов у мужчин и 55,2 до 57,1 баллов у женщин. Связано это с тем, что пациенты имеют довольно низкий уровень социальных контактов, обусловленный возрастом пациентов и в меньшей степени – плохим физическим и эмоциональным состоянием. Уровень ролевого функционирования, обусловленный эмоциональным состоянием, после лечения увеличился с 13,7 до 28,3 баллов у мужчин и с 15,3 до 34,4 баллов у женщин. Положительная динамика данного показателя указывает на то, что в результате лечения у больных возросла возможность и желание выполнять необходимую повседневную работу.

Показатель психического здоровья возрос незначительно – с 55,3 до 57,1 балла у мужчин и с 53,4 до 56,5 баллов у женщин, но даже этот незначительный рост позволяет им достигнуть уровня здоровых людей.

Проведенное лечение позволило улучшить все показатели, характеризующие как физические, так и психологические компоненты качества жизни пациентов пенсионного возраста. В результате улучшились физическая, возросла социальная активность, возрос эмоциональный статус, повысилась субъективная оценка эмоционального состояния, настроения и, в целом, общего состояния здоровья. Однако, достигнутые уровни большинства показателей (за исключением показателя психического здоровья) все же оказались ниже показателей здоровых людей, что очевидно, в первую очередь связано с возрастом пациентов, который не позволяет достигнуть им оптимального уровня качества жизни, даже на фоне лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демченко Т.А. Демографический потенциал России в условиях глобализации // РЭЖ. – 2003. – № 1. – С. 75-84.

2. Крутько В.Н., Смирнова Т.М. Анализ тенденций смертности и продолжительности жизни населения России в конце XX века. – М.: Едиториал УРСС, – 2002. – 48 с.
3. Ware J.E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view // BMJ. – 1993. – Vol. 306. – P. 1429-1430.

Туровская Евгения Витальевна, ассистент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. 8-906-179-25-24, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 611.311:611.318
© Л.А. Удочкина, С.С. Нуржанова, 2011

Л.А. Удочкина, С.С. Нуржанова

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕСНЫ В РАЗЛИЧНЫХ ПЕРИОДАХ ОНТОГЕНЕЗА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Изучена структура слизистой оболочки краевой десны у мужчин и женщин в возрасте 22-65 лет. Выявлены структурные преобразования слизистой оболочки десны, которые необходимо учитывать при оценке степени выраженности патологического процесса в пародонте.
***Ключевые слова**: морфология десны, критерии оценки, онтогенез.*

L.A. Udochkina, S.S. Nurzhanova

CRITERIA FOR EVALUATION OF GINGIVAL MUCOUS COAT IN DIFFERENT PERIODS OF ONTOGENESIS

The structure of the gingival mucous coat in men and women aged 22-65 years is analyzed. Structural transformations of the gingival mucous coat are revealed needing to be considered when assessing the severity of the pathological process in the periodontium.
***Key words**: morphology of the gums, the evaluation criteria, ontogenesis.*

Десна, являясь самым периферическим отделом пародонта, выполняет трофическую, пластическую и барьерную функции [4]. От состояния слизистой оболочки десны во многом зависит «здоровье» пародонта в целом, патология которого по распространенности занимает второе место после кариеса зубов [2, 3]. Принимая во внимание широкий возрастной диапазон патологии пародонта, не вызывает сомнения, что необходимо учитывать особенности пародонтальных тканей, в том числе десны, у пациентов различных возрастных групп [2, 5].

Цель исследования: исследовать структурные преобразования слизистой оболочки маргинальной десны у мужчин и женщин зрелого и пожилого возраста.

Материалы и методы. У 55 мужчин и женщин в возрасте от 22 до 65 лет без признаков патологии пародонта исследованы ткани маргинальной десны. Гистологические препараты изготавливали по стандартной методике, окрашивали гематоксилином и эозином. В собственной пластинке слизистой десны определяли относительные площади сосудов микроциркуляторного русла, интерстициальных пространств и клеточных элементов с межклеточным веществом, рассчитывали количество эпителиальных клеток на 100 мкм среза базальной мембраны [1].

Результаты. Исследование показало, что в изучаемых периодах онтогенеза слизистая оболочка десны претерпевает существенные изменения. В первом периоде зрелого возраста толщина ороговевающего многослойного плоского эпителия у мужчин составила в среднем 107,3±7,3 мкм, а у женщин – 103,7±9,8 мкм. Средняя высота сосочков у мужчин имела большие значения, чем у женщин и составила 308,2±15,4 мкм и 287,1±14,7 мкм соответственно.

Во втором периоде зрелого возраста высота десневого эпителия, как у мужчин, так и у женщин снижается ($p<0,05$) относительно предыдущего периода онтогенеза до практически одинаковых величин, составляя 78,4±9,4 мкм и 77,2±7,7 мкм соответственно. Высота сосочков также имела меньшие значения ($p<0,05$) у представителей обоих полов, причем преобладала у представительниц женского пола: 128,1±9,8 мкм у мужчин и 135,7±9,9 мкм у женщин.

У мужчин и женщин пожилого возраста продолжаются тенденции, описанные в предыдущем периоде онтогенеза. Так, средние значения толщины эпителия в этой возрастной группе составили у мужчин – 52,3±5,2 мкм ($p<0,05$), у женщин – 57,1±6,4 мкм ($p<0,05$), высота эпителиальных сосочков также достоверно снижалась

– 52,4±5,4 мкм (p<0,05) и 71,2±3,2 мкм (p<0,05) соответственно. Как видно из приведенных данных, в этом периоде онтогенеза величина исследуемых параметров преобладает у женщин.

В эпителии слизистой оболочки десны хорошо различимы шиповатый, зернистый и роговой слои. Шиповатый слой состоит из нескольких рядов крупных клеток полигональной формы с округлым ядром. Клетки зернистого слоя вытянуты и имеют ядро неправильной формы. Роговой слой представлен клетками, расположенными в 2-3 слоя, имеющими вид чешуек, ядра в них отсутствуют.

Нами определено количество эпителиальных клеток на 100 мкм среза базальной мембраны. У мужчин 22-35 лет (1 период зрелого возраста) этот параметр составил 123,6±7,4, у женщин – 122,3±7,3 достоверных различий не выявлено. Во втором периоде зрелого возраста наблюдается значимое уменьшение этого показателя, причем у мужчин более выраженное, чем у женщин: до 112,9±5,8 и 116,3±6,1 соответственно.

У пожилых мужчин и женщин количество клеток в эпителии десны снижается по сравнению с предыдущим периодом онтогенеза, достигая 108,9±9,1 на 100 мкм базальной мембраны у мужчин (p<0,05) и 110,1±8,8 – у женщин (p<0,05).

Следующим этапом нашего исследования было определение относительной площади структурных компонентов собственной пластинки слизистой оболочки свободной десны.

Относительная площадь клеток и межклеточного вещества в первом периоде зрелого возраста составили у мужчин – 82,2%, сосудов микроциркуляторного русла – 12,3%, интерстициальных пространств – 5,5%, у женщин – 84,5%, 11,2% и 4,3% соответственно.

У мужчин второго периода зрелого возраста относительная площадь клеток и межклеточного вещества увеличивается до 86,7% у мужчин и 86,7% – у женщин. Относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла и интерстициальных пространств в этом периоде онтогенеза снижается.

Площадь сосудов микроциркуляторного русла у мужчин уменьшается до 9,6%, у женщин – до 9,2%; относительная площадь интерстициальных пространств у женщин второго периода зрелого возраста имеет большие значения 4,1%, чем у мужчин того же возраста – 3,7%. В пожилом возрасте, тенденции, описанные в предыдущем периоде онтогенеза, сохраняются: относительная площадь клеток и межклеточного вещества увеличивается, достигая у мужчин 91,4%, а у женщин – 89,3%; относительная площадь сосудов микроциркуляторного русла составляет 5,9% и 6,8% соответственно; интерстициальных пространств – 2,7% у мужчин 3,9% – у женщин.

Выводы. На протяжении первого и второго периодов зрелости в пожилом возрасте, как у мужчин, так и у женщин происходят структурные преобразования слизистой оболочки десны, которые необходимо учитывать при оценке степени выраженности патологического процесса в пародонте. В ходе онтогенеза наблюдается уменьшение толщины десневого эпителия, снижение высоты сосочков и уменьшение количества клеточных элементов в нем. С возрастом в собственной пластинке слизистой оболочки десны также отмечается снижение относительной плотности сосудов микроциркуляторного русла и интерстициальных пространств и наблюдается увеличение относительной площади клеточных элементов и межклеточного вещества. Половых различий в ходе исследования не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России – М.: МГМСУ, 1999. – 230 с.
3. Куцевляк В.Ф., Лахтин Ю.В. Индексная оценка пародонтального статуса: Учебно-методическое пособие. – Сумы: ВВП «Мрія-1» ЛТД, 2002. – 80 с.
4. Перова М.Д. Ткани пародонта: норма, патология, пути восстановления. − М.: Триада, 2005. − 312 с.
5. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта / под ред. проф. О.О.Янушкевича – М.: МГМСУЮ, 2008. – 228 с.

Удочкина Лариса Альбертовна, доктор медицинских наук, исполняющая обязанности заведующей кафедрой анатомии человека ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 26-07-30, e-mail: agma@astranet.ru

Нуржанова Светлана Сатевалдиевна, врач-стоматолог ВЧ 52218, Россия, 414047, г. Астрахань, ул. Л. Шевцовой, 57, тел. 8-961-655-44-41

УДК 33.2119+614.7
© Д.М. Дементьева, Ю.Н. Михайлова, С.М. Безроднова, С.В. Минаев, 2011

Д.М. Дементьева[1], Ю.Н. Михайлова[2], С.М. Безроднова[2], С.В. Минаев[2]

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ КАК КРИТЕРИЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ РЕГИОНА (НА ПРИМЕРЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ)

[1]ФГБОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный технический университет»
[2]ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В работе представлены данные по экологической обстановке в Ставропольском крае, частоте и структуре врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящей системы.
***Ключевые слова**: экология, врожденные пороки развития, дети.*

D.M. Dementieva, Yu.N. Mikhailova, S.M. Bezrodnova, S.V. Minaev

CONGENITAL MALFORMATIONS IN CHILDREN AS CRITERION OF REGION ECOLOGICAL TROUBLE (BY THE EXAMPLE OF CONGENITAL GASTROINTESTINAL, KIDNEY AND URINARY SYSTEM MALFORMATIONS)

The paper presents data on the environmental situation in the Stavropol region, frequency and structure of congenital malformations of the gastrointestinal tract, kidney and urinary system.
***Key words**: ecology, congenital malformations, and children.*

К основным медико-демографическим показателям относятся заболеваемость, детская смертность, медико-генетические нарушения, специфические и онкологические заболевания, связанные с загрязнением показатели на контрольных территориях в этих же климато-географических зонах. В тоже время при наличии загрязнения металлами и другими веществами практически не проводится мониторинг накопления этих металлов в организме ребенка и его родителей. Согласно критериям оценки экологической обстановки территорий для выявления зон чрезвычайной экологической ситуации и зон экологического бедствия (утв. Минприроды РФ 30 ноября 1992 г.) [1], к медико-демографическим показателям для оценки зон экологического риска и бедствия относят: изменения структуры и частоты перинатальной и детской смертности, увеличение частоты врожденных пороков развития (ВПР) и спонтанных выкидышей, изменение структуры заболеваемости, онкологические заболевания, специфические заболевания, связанные с характером загрязнения территории. В этих критериях не описано, какие ВПР должны учитываться при оценке загрязнения территории и как соотносится качество обслуживания детского населения и младенческая и детская смертность. При анализе экологической ситуации на территории края нами выявлено, что наиболее тревожная ситуации складывается по загрязнению воды. В частности, анализ данных долгосрочных наблюдений свидетельствует о том, что качественный состав Кубанской воды по большинству гидрохимических показателей, в основном, соответствует нормативам, принятым для водоемов рыбохозяйственного значения. Качество вод важнейших поверхностных водоемов края, в основном, соответствовало III классу – «умеренно загрязненная». Как «загрязненная», IV класс, вода оценивалась в среднем течении р. Калаус, а также в бассейне р. Кума и Чограйском водохранилище. Серьезнее остальных загрязнена основная водная артерия КМВ – река Подкумок. Все ливневые и талые воды городов сбрасываются без какой либо очистки [2].

Целью работы было выявить частоту и структуру отдельных ВПР и определение возможной связи с экологической обстановкой.

Результаты. Всего были проанализированы данные о почти 11 тысячах детей с различными ВПР.

В Ставропольском крае врожденные пороки почек и мочевыводящей системы занимают первое место в структуре врожденных пороков развития у 3520 детей (32%). На втором месте стоят пороки развития органов чувств – 2167 детей (19,7%), на третьем желудочно-кишечного тракта – 1496 детей (13,6%). Анализируя аномалии почек и мочевыводящей системы нами выявлена следующая структура патологии: на первом месте стоит врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 7810 детей (71%), далее идут полное удвоение почек (одностороннее и двухстороннее) – 726 детей (6,6%), аномалии расположения почек – 616 детей (5,6%), гидронефроз почек (односторонний и двухсторонний) – 495 детей (4,5%), ВПР мочевого пузыря и мочеточников – 297 детей (2,7%), неполное удвоение почек (одностороннее и двухстороннее) – 220 детей (2%), аплазия одной из почек 209 детей (1,9%), гипоплазия почек (одной или двух) – 187 детей (1,7%), аномалии формы почек и лоханок – по 165 детей (1,5%), кистозное поражение почек (одностороннее и двухстороннее) – 1 %. Важно отметить, что согласно приказу по мониторингу ВПР гипоплазия почек относится к порокам развития обязательного учета. По данным информационного центра Федерального генетического регистра и мониторинга врожденных поро-

ков развития, за все время наблюдения ВПР почек и мочевыводящей системы не выявлено [3, 4]. В то же время, по нашим данным, на территории края нами выявлены случаи гипоплазии двух почек (у 8 детей). Эта патология относится к порокам развития обязательного учета и подлежит обязательной регистрации. При анализе структуры аномалий желудочно-кишечного тракта нами выявлено, что аномалии желчного пузыря были у 77% детей. Чаще всего были отмечены аномалии формы пузыря. Больше всего аномалии желчного пузыря отмечались в качестве сопутствующей патологии. В 1/3 случаев аномалия желчного пузыря выставлялась в качестве осложнений. Важно отметить, что основным диагнозом в данном случае были различные формы дискинезий желчного пузыря. Этот подход, на наш взгляд, является не совсем правильным. При выставлении в качестве основного диагноза различных форм дискенезий врачи отрицают первичный врожденный характер возникновения патологии. Возникает парадоксальная ситуация – врожденное нарушение формы или строения пузыря является осложнением нарушения сократимости пузыря, хотя аномалии формируются в периоде эмбриогенеза. Еще более абсурдным является выставление аномалий развития в качестве сопутствующих патологий при дискенезиях. Судя по этому, врожденная патология формы и строения и нарушение сократимости представляют собой самостоятельные или независящие друг от друга патологии. На наш взгляд, оба подхода абсолютно неправильные. При выявлении врожденного характера патологии врожденный порок развития должен выставляться в качестве основного или конкурирующего основного диагноза.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что на территории Ставропольского края складывается неоднозначная обстановка по эколого-зависимой патологии. По нашим данным, на первом месте стоят врожденные пороки развития почек и мочеполовой системы (32%), из них чаще встречался врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (71%). Далее необходимо обращать внимание на аномалии желудочно-кишечного тракта, в частности на аномалии желчного пузыря, которые в дальнейшем являются причиной холециститов и холецистохолангитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Критерии оценки экологической обстановки территорий для выявления зон чрезвычайной экологической ситуации и зон экологического бедствия: М., 1992 // КонсультантПлюс: URL:http://www.Konsultant.ru (дата обращения 02.04.2011)
2. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды в Ставропольском крае в 2009 году и мерах по улучшению экологической ситуации». – Ставрополь: ОАО «Издательско-полиграфическая фирма «Ставрополье». – 2010. – С. 7-19.
3. Многофакторный анализ перинатальных факторов риска рождения детей с нарушениями внутриутробного развития в экологических условиях г. Астрахани /Л.А. Бахмутова //«Экология человека». – 2006. – № 12. – С. 32-34.
4. Отчет информационно-аналитического центра Федерального генетического регистра и мониторинга ВПР. URL: http://www.medmonitor.ru/Rus/Defects (дата обращения 20.02.2011)

Дементьева Диана Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры защиты в чрезвычайных ситуациях, ФГБОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный технический университет», 355044, г. Ставрополь, пр. Кулакова, 2, тел. 8-8652-56-02-72, e-mail: ddement@mail.ru

Михайлова Юлия Николаевна, аспирант кафедры аспирант кафедры педиатрии института последипломного и дополнительного образования, ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 355044, Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. (8652) 35-23-31

Безроднова Светлана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой зав. кафедрой педиатрии института последипломного и дополнительного образования, ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, 355044, Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. (8652) 72-31-79

Минаев Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии и реаниматологии, ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 355044, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. (8652) 35-23-31

УДК 537.811: 537.852.1

© Н.Н. Зырняева, Н.А. Пятаев, Г.С. Столяров, А.А. Фирсов, О.Е. Лунина, 2011

Н.Н. Зырняева, Н.А. Пятаев, Г.С. Столяров, А.А. Фирсов, О.Е. Лунина

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫХ НОСИТЕЛЕЙ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНЕШНЕГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

Исследовано распределение эритроцитарных теней, нагруженных магнитной жидкостью FLW 001.40, в организме крыс под влиянием внешнего магнитного поля. Установлено, что магнитоуправляемые тени эритроцитов могут быть сконцентриро-

ваны в ткани головного мозга при воздействии магнитного поля на область головы. Наивысшая степень концентрации носителей достигается при их интракаротидном введении.
***Ключевые слова**: магнитное поле, эритроциты.*

N.N. Zyrnyaeva, N.A. Pyataev, G.S. Stolyarov, A.A. Firsov, O.E. Lunina

MAGNETICALLY CONTROLLED CARRIER DISTRIBUTION IN THE BODY OF RATS UNDER THE INFLUENCE OF EXTERNAL MAGNETIC FIELD

The distribution of erythrocyte shadows impregnated with magnetic fluid FLW 001.40 in rats under the influence of external magnetic field is investigated. We have found that the magnetically controlled erythrocyte shadows may be concentrated in the brain tissue by applying the magnetic field to the head of the rat. The highest value of the carrier concentration is achieved at intracarotid introduction.
***Key words**: magnetic field, red blood cells.*

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых-кандидатов наук МК-5268.2011.7.

Одним из методов, позволяющих значительно увеличивать и длительно сохранять регионарную концентрацию лекарств, является направленный транспорт с помощью магнитных носителей [2, 3, 4, 5]. В биологии и медицине наиболее часто используются коллоидные растворы ферромагнетиков (магнитные жидкости – МЖ). Связывание лекарства с магнитным носителем осуществляется либо непосредственно (химическая связь), либо путем помещения лекарственного средства и магнитной жидкости в специальные контейнеры [2]. Используя внешнее магнитное поле, можно концентрировать носители препарата в определенной анатомической области, создавая в ней высокую концентрацию лекарства.

Цель исследования: в условиях острого эксперимента на крысах изучить возможность концентрации в головном мозге магнитной жидкости FLW 001.40, включенной в эритроцитарные тени, под влиянием внешнего магнитного поля.

Материалы и методы. Выполнены эксперименты на 24 нелинейных половозрелых лабораторных крысах.

Животные были разделены на 4 группы по 6 особей в каждой. 1-я группа – внутривенное введение магнитоуправляемых носителей, в качестве которых использовали аутологичные эритроцитарные тени с загруженной в них магнитной жидкостью FLW-001.040 (Компания «Ferrolabs», США), без создания магнитного поля; 2-я группа — внутриартериальное (интракаротидное) введение МЖ, инкорпорированной в эритроцитарные тени, без создания магнитного поля; 3-я группа — внутривенное введение МЖ, инкорпорированной в эритроцитарные тени, локальное воздействие магнитного поля на область головы; 4-я группа — интракаротидное введение эритроцитарных контейнеров с МЖ, локальное воздействие внешнего магнитного поля на область головы. Животных фиксировали в специальном станке, в сериях экспериментов с применением внешнего магнитного поля над областью головы создавали магнитное поле индукцией 0,4 Тл с помощью постоянного магнита. Эритроцитарные тени получали с помощью осмотического лизиса аутоэритроцитов, загрузку магнитной жидкостью проводили путем введения в суспензию теней магнитной жидкости, смешанной с изотоническим раствором хлорида натрия [1].

Концентрацию магнитной жидкости в плазме крови, ткани головного мозга и паренхиматозных органах определяли фенантролиновым методом [4]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. В 1-ой группе (внутривенное введение контейнеров без магнитного поля) были получены следующие результаты: наибольшая концентрация МЖ регистрировалась в легком – 51,1±6,8 мкг/мл. В плазме крови содержание определяемого вещества было ниже приблизительно в 5 раз (10,4±2,1 мкг/мл). В головном мозге, сердце, мышцах концентрация вещества приближалась к таковой в плазме и составляла 9,6±1,6 мкг/мл, 10,4±2,1 мкг/мл и 10,3±1,9 мкг/мл соответственно. В паренхиматозных органах концентрация МЖ была выше, чем в плазме, и составляла 14,6±2,5 мкг/мл в печени, 34,8±3,6 мкг/мл в почках. Во 2-ой группе (внутриартериальное введение контейнеров без магнитного поля) отмечалась тенденция к аккумуляции теней в ткани головного мозга, в которой концентрация МЖ составила 32,3±3,3 мкг/мл. Распределение вещества в паренхиматозных органах было равномерным – 17,3±3,1 мкг/мл в печени, 22,8±3,1 мкг/мл в почках, 21,4±3,3 мкг/мл в легком. В сердце, мышечной, жировой ткани регистрировалась минимальная концентрация МЖ.

Характер распределения магнитной жидкости в 3-ей группе (внутривенное введение контейнеров + локальное магнитное поле на область головы) напоминал таковой в 1-ой группе. Высокая концентрация МЖ регистрировалась в легком – 30,7±4,4 мкг/мл, что почти в 3 раза больше, чем в плазме (11,5±2,1 мкг/мл). В паренхиматозных органах концентрация вещества была примерно в 2 раза выше плазменной – 22,3±3,6 мкг/мл в печени и 28,1±3,6 мкг/мл в почках, а в сердце, мышцах, жировой ткани минимальной. Обращало на себя внимание накопление МЖ в мозге, где концентрация достигала 55,4±6,7 мкг/мл, что в 5 раз больше, чем в плазме.

Распределение МЖ в 4-ой группе (внутриартериальное введение контейнеров + локальное магнитное поле на область головы) отличалось от описанных выше. Концентрация МЖ в головном мозге более чем в 10

раз превышала плазменную (69,1±8,7 мкг/мл против 6,3±1,1 мкг/ мл). В данной группе не отмечалось аккумуляции контейнеров с ферромагнетиком в легочной ткани. Напротив, концентрация МЖ в легких была ниже таковой в печени и почках (10,1±2,0, 14,1±2,5 мкг/л и 26,8±3,1 мкг/мл соответственно).

Во всех приведенных примерах различия результатов между опытными группами статистически достоверны (p<0,05-0,001).

У животных магнитоуправляемые тени эритроцитов могут быть сконцентрированы в ткани головного мозга при воздействии внешнего магнитного поля на область головы. Наивысшая степень концентрации достигается при интракаротидном введении носителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самохин Г.П., Домогатский С.П. Направленный транспорт лекарств с помощью эритроцитов // Журнал Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева. – 1987 – № 5. – С. 47-53.
2. Черкасова О.Г. Физико-химические основы применения мелкодисперсных магнитных материалов в фармации: дис. ... д-ра фарм. наук. – М., 1993. – 285 с.
3. Швец Т.М., Кущевская Н.Ф., Клочко Э.В. Использование магнитов в медицине. – М., 1997. – 76 с.
4. Brusentsov N.A. Evaluation of ferromagnetic fluids and suspensions f or the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of MX11 sarcoma cells in vitro // J. Magn. Magn. Mater. – 2001. –Vol. 225. – P. 113-117.
5. Komissarova L. Kh. Magnetic ferrofluid for the preparation of magnetic polymer and their application for affinity chromatography // J. Magn. Magn. Mater. – 2001. – Vol. 225. – P. 190-201.

Зырняева Наталья Николаевна, аспирант лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Пятаев Николай Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией фармакокинетики и таргетной фармакотерапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Столяров Геннадий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Фирсов Анатолий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и психиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Лунина Ольга Евгеньевна, аспирант Лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

УДК 616-006.61: 616-085

© О.А. Князева, А.И. Уразаева, А.В. Князев, О.Н. Целебровская, 2011

О.А. Князева[1], А.И. Уразаева[1], А.В. Князев[2], О.Н. Целебровская[3]

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АРОМАТЕРАПИИ НА НЕЙРОЭНДОКРИННО-ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ КЛЕТОК У МЫШЕЙ С МОДЕЛИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

[1]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа
[2]Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа
[3]ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

Выявлено ингибирующее влияние эфирного масла *Eucalyptus globulus* в режиме ароматерапии на рост миеломных клеток штамма Sp 2/0 Ag14, выражающееся в торможении развития асцита у мышей линии BALB/c, а также стимулирующее влияние на функции центральной нервной системы в состоянии депрессии.

***Ключевые слова**: ароматерапия, онкогенез, депрессия.*

O.A. Knyazeva, A.I. Urazaeva, A.V. Knyazev, O.N. Tselebrovskaya

AROMATHERAPY CORRECTIVE EFFECT ON NEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIC SYSTEM AND THE GROWTH OF TUMOR CELLS IN MICE WITH SIMULATED DEPRESSION

Ihibiting effect of *Eucalyptus globulus* ethereal oil in the mode of arometherapy (ART) on the growth of myeloma Sp 2/0 Ag14 cells expressed in inhibition of ascites development in mice of the line BALB/c was revealled. There has also been discovered a stimulative influence of ART on the functions of central nervous system in the condition of depression.

Keywords: *aromatherapy, oncogenesis, depression.*

Основные регуляторные системы организма (нервная, эндокринная и иммунная), представляющие единую схему, получили общее название «нейроэндокринноиммунологической» системы [1].

Хронический психологический стресс, переходящий в депрессию, воздействуя на иммунную систему, через изменения гормонального равновесия может привести к повышенному производству атипичных клеток, создавая предпосылки для развития злокачественной опухоли. К природным веществам, в минимальных дозах оказывающих корригирующее действие на данную систему, относятся эфирные масла растений. Отмечено иммунокорригирующее действие и противоопухолевая активность как растительных терпеноидов, так и эфирных масел. Так, противоопухолевый эффект отмечен для лимонена, эфирных масел гвоздики, лаванды, шалфея [2, 5], а также эвкалипта [5]. В последние годы появился значительный интерес к терапевтическому использованию эфирных масел в режиме ароматерапии (АРТ), как общепринятого метода в составе комплексного и альтернативного лечения [1, 3, 4]. Однако механизмы их воздействия пока не раскрыты и требуют дальнейших исследований.

Цель исследования: исследование влияния ароматерапии на показатели нервной, эндокринной и иммунной системы у мышей в состоянии депрессии в сопоставлении с опухолевым процессом *in vivo*.

Материалы и методы. Формировали 5 групп мышей BALB/c (в каждой n=10-12). Депрессию моделировали в течение двух недель в 1-2 группах, используя методику «принудительного плавания» с последующим подвешиванием за хвост. За сутки до начала эксперимента животных 1-3 групп инъецировали внутрибрюшинно суспензией клеток миеломы Sp 2/0 Ag14. Одновременно (в течение двух недель) в группе 1 проводили ингаляцию эфирным маслом *Eucalyptus globulus* в режиме АРТ, заключающейся в 45 минутном распылении масла с парами воды при 80°C (до 4 мг/м^{3}). Группа 3 представляла собой контроль сравнения за развитием асцита (n=12). 4-5 представляли собой группы сравнения:4 – в присутствии АРТ и 5 – без ее использования. Воздействие АРТ на функции ЦНС оценивали, используя методику «открытого поля». Уровень кортизола и IgG определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Показано, что у мышей в состоянии депрессии на фоне применения АРТ уровень IgG повышался на 42,9%, ($p<0,01$) а уровень кортизола снижался на 40% ($p<0,05$). В контрольных группах без моделирования депрессии эти показатели также существенно изменялись. Так, уровень кортизола под действием АРТ снижался на 28,8% ($p<0,05$), а IgG повышался на 30,1% ($p<0,01$). В то же время отмечалась нормализация показателей тестов «открытого поля» и «вынужденного плавания». Так, у мышей в состоянии депрессии на фоне применения АРТ с использованием АРТ происходило достоверное увеличение горизонтальной двигательной активности на 53,5% ($p<0,001$), вертикальной – на 43,4% ($p<0,01$), ориентировочно-исследовательской активности – на 28,5% ($p<0,01$), снижение эмоциональной реакции на 31% ($p<0,05$). Одновременно показано стимулирующее воздействие депрессии на развитие опухоли, выражающееся в увеличении объема асцита на 32,4% ($p<0,05$), что хорошо согласуется с литературными данными о корреляции психологического стресса с развитием рака молочной железы вследствие регуляции кортизолом экспрессии гена восприимчивости к раку молочной железы BRCA1. Воздействие АРТ оказывало ингибирующее влияние на рост опухолевых клеток, что выражалось в торможении развития асцита на 53,7% ($p<0,05$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем действии АРТ на нейроэндокринноиммунологическую систему, выражающемся в повышении уровня IgG, снижении уровня стресс-гормона кортизола и нормализации показателей ЦНС, что запускает механизмы торможения опухолевого процесса, индуцируемого состоянием депрессии и приводит к ингибированию роста опухолевых клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гулимова В.И. Запах и подсознание: влияние обонятельных стимулов на эмоциональное восприятие и поведение человека // Косметика и медицина. – 2002. – № 3. – С. 6-23.
2. Князева О.А., Конкина И.Г., Князев А.В., Смолихина Т.И. Влияние ароматерапии на противоопухолевую активность и спонтанный гидролиз С3 компонента комплемента // Фармация. – 2010. – № 7. – С. 42-45.
3. Леонова Н.С. Система иммунитета и влияние на нее биологически активных веществ растений // Новая Аптека. – 2001. – № 2. – С. 5-10.
4. Сидоренко А.Ф., Кедров С.И. Ароматерапия: некоторые механизмы терапевтического действия эфирных масел // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология. – 2000. – С. 66-69.

5. Чиссов В.И., Старинский В.В., Александрова Л.Н. [и др.] Основные результаты завершенных в 2003 г. научных исследований, проводившихся по отраслевой программе «Разработка высокотехнологичных методик профилактики, диагностики и лечения, повышающих эффективность медико-социальной реабилитации и качество жизни онкологических больных» // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 42-46.

Князева Ольга Александровна, ассистент кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Уразаева Анна Ивановна, аспирант кафедры биохимии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Князев Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Россия, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71, тел. (3472) 35-60-88, e-mail: molgen@anrb.ru

Целебровская Ольга Николаевна, врач ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Россия, 450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1, тел. (3472) 48-34-18

УДК 615.036.8; 615.21/.26
© О.В. Минаева, Г.С. Столяров, Е.Ю. Коровина, П.И. Скопин, А.А. Фирсов, Е.В. Буйнова, 2011

О.В. Минаева, Г.С. Столяров, Е.Ю. Коровина, П.И. Скопин, А.А. Фирсов, Е.В. Буйнова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ КОНЪЮГАТАМИ ДНК-ДОКСОРУБИЦИН И ДНК-ЦИСПЛАТИН ПРИ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ У КРЫС

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»
г. Саранск, Россия

Установлено, что конъюгированная с ДНК форма доксорубицина по эффективности не уступает доксорубицину, реже приводит к развитию эрозивно-язвенного поражения кишечника и кардиопатии, вызывает менее выраженную миелосупрессию. Конъюгат цисплатина с ДНК обладает значительно меньшей антибластомной активностью, чем цисплатин, реже вызывает токсические эффекты и летальные исходы в процессе химиотерапии.
***Ключевые слова**: химиотерапия, холангиоцеллюлярная карцинома.*

O.V. Minaeva, G.S. Stolyarov, E.Y. Korovina, P.I. Skopin, A.A. Firsov, E.V. Buynova

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CHEMOTHERAPY CONJUGATE DNA-DOXORUBICIN AND DNA-CISPLATIN IN CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA IN RATS

We have found that the DNA-conjugated form of the doxorubicin is as effective as pure doxorubicin. At the same time the DNA-conjugated form rarely leads to the appearance of erosive ulcerous lesions of bowels and cardiomyopathy, causes less pronounced myelosuppression. The DNA-conjugated cisplatin have much lower antitumoral activity than pure cisplatin, but rarely leads to toxic effects and lethal outcome during chemotherapy.
***Key words**: chemotherapy, cholangiocellullar carcinoma.*

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук МК-5268.2011.7.

Высокая токсичность противоопухолевых препаратов, как правило, ограничивает возможности лечения онкологических заболеваний. Одним из путей решения данной проблемы является повышение избирательности противоопухолевой терапии за счет использования специфических векторов, обладающих тропностью к опухолевым клеткам [4, 6]. В ряде исследований в качестве вектора предлагается использование молекул ДНК [3, 4]. В литературе имеются сведения о создании конъюгатов ряда противоопухолевых химиопрепаратов (доксорубицин, карминомицин) с ДНК *in vitro* [1, 2, 5]. Однако до настоящего времени антибластомная активность химиопрепаратов при их введении в форме конъюгатов с ДНК не изучена. Данные обстоятельства и послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить антибластомную эффективность конъюгатов «ДНК-доксорубицин» и «ДНК-цисплатин» при холангиоцеллюлярной карциноме РС-1 у крыс в эксперименте.

Материалы и методы. Выполнены эксперименты на 100 белых нелинейных крысах обоего пола с перевитой карциномой РС-1. Животные были разделены на группы, по 10 особей в каждой. Контрольная группа лечения не получала. В 1-й опытной группе вводился доксорубицин в дозе 1 мг/кг внутрибрюшинно, во 2-й, 3-й и 4-й опытных группах – конъюгат «ДНК-доксорубицин» в дозах 1 мг/кг, 2 мг/кг и 4 мг/кг. В качестве источни-

ка ДНК использовался препарат «Деринат» (ЗАО «Техномедсервис», Россия). В 5-й опытной группе проводилась терапия цисплатином («ЭБЕВЕ Фарма Гесс», Германия) в дозе 15 мг/м^2; в 6-й, 7-й и 8-й группах – конъюгатом «ДНК-цисплатин» в дозах 15 мг/м^2, 20 мг/м^2 и 30 мг/м^2 в пересчете на цисплатин. В 9-й опытной группе вводили Деринат в дозе 4,2 мг/кг. Оценивали массу первичной опухоли, индекс торможения роста опухоли (ИТРО), летальность в процессе лечения и выраженность побочных эффектов химиотерапии. Конъюгаты цитостатиков с ДНК были получены по методике Мельникова Д.Ю. [2] в собственной модификации.

Результаты. В 1-й опытной группе (доксорубицин, 1 мг/кг) индекс торможения роста опухоли составил 66,4±4,8%. Во 2-й опытной группе (конъюгат «ДНК-доксорубицин», 1 мг/ кг) ИТРО был равен 30,4±1,9%, что на 54% меньше, чем при использовании «чистого» доксорубицина. В 3-й опытной группе цитостатический эффект конъюгата (2 мг/кг) был эквивалентен эффекту «чистого» препарата (ИТРО 69,2%). Конъюгированный доксорубицин в дозе 4 мг/кг (4-я группа) имел максимально выраженный цитостатический эффект (ИТРО=432%). Введение конъюгата «ДНК-цисплатин» в дозе 15 мг/м^2 (6-я группа) не сопровождалось уменьшение размеров опухоли по сравнению с контролем (ИТРО 43,5%). При терапии конъюгатом «ДНК-цисплатин» в дозе 20 и 30 мг/м^2 (7-я и 8-я группа) ИТРО был равен 37,2 и 30,8 % ($p<0,05$). У животных 5-й опытной группы, (цисплатин, 15 мг/м^2) ИТРО составил 62,6% ($p<0,01$). Деринат в виде монотерапии (9-я опытная группа) не оказывал влияния на опухолевый рост.

При введении доксорубицина в дозе 1 мг/кг у всех животных регистрировалась лейкопения, тромбоцитопения, язвенные поражения кишечника (100%) и токсическая миокардиодистрофия регистрировалась в 4-х случаях из 10-ти (40% наблюдений). В процессе лечения пало 2 животных из 10-ти (летальность – 20%). Во 2-й опытной группе летальных исходов не было, количество лейкоцитов и тромбоцитов достоверно не отличалось от контрольных величин, морфологических изменений со стороны внутренних органов не наблюдалось. В 3-й опытной группе отмечался 1 летальный исход; частота энтероколита и миокардиодистрофии была в 2 раза меньше, чем в 1-й опытной группе и составила 20% ($p<0,05$). В 4-й опытной группе летальность составила 60%. На секции обнаружены язвенно-некротический энтероколит (40%), дистрофия печени, почек, миокарда (50%). У выживших отмечалась тяжелая миелосупрессия (число лейкоцитов – $2,7\pm0,1\times10^9$/л, тромбоцитов – $40,4\times10^9$/л), в 100% случаев обнаруживались язвы кишечника, признаки гепатопатии и миокардиодистрофии. Побочные эффекты химиотерапии на основе цисплатина были максимально выражены в 5-й опытной группе. Летальность составила 40%. Поражения печени и почек, лейкопения и тромбоцитопения встречались в 100% случаев (10 секций), кардиопатия и энтероколит – 60-70% случаев. В 6-й опытной группе («ДНК-цисплатин»,15 мг/м^2) количество лейкоцитов и тромбоцитов оставалось в пределах нормы; летальности не отмечалось. На секции у 3-х из 10 животных выявлены признаки энтероколита (30%), у 2-х– нефропатия и дистрофия печени (20%), у 1 – кардиопатия (10%). У животных 7-й и 8-й групп (конъюгат «ДНК-цисплатин», 20 и 30 мг/м^2) выраженность побочных эффектов была выше, чем в контроле и 6-й группе ($p<0,05$). Токсические поражения внутренних органов определялись в 30-50% случаев (кардиопатия – 3; гепатопатия -3, энтероколит -4, нефропатия – 5 случаев), регистрировалась умеренная тромбоцитопения и лейкопения (число лейкоцитов – $6,7\pm0,4\times10^9$/л, тромбоцитов – $220,9\pm14\times10^9$/л). Летальность составила 10% и 20% соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вайнберг Ю.П. Физико-химические и биологические свойства комплекса ДНК с карминомицином // Медицина, 1980, № 9. – С. 18-22.
2. Мельников Д.Ю. Применение иммуноконъюгатов в химиотерапии онкологических больных // Медицинская картотека. – 1999, № 7-8. – С. 28-32.
3. Русинова Г.Г. Особенности усвоения экзогенной ДНК и ее низкомолекулярных предшественников в организме животных // Биохимия. – 1971. – Т. 36, № 5. – С. 88-89.
4. Северин Е.С Исследование эффективности различных белковых векторов в рецептор-опосредованном транспорте биологически активных веществ в клетки // Информ. бюллетень РФФИ. – 1995. – Т. 3, № 4. – С. 303.
5. Deprez-De Campeneere D, Baurain R. [et al.]. Comparative study in mice of the toxicity, pharmacology, and therapeutic activity of daunorubicin-DNA and doxorubicin-DNA complexes // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1979. – Vol. 2, № 1. – P. 25-30.
6. Severin S.E. Antitumor activity of conjugates of the oncofetal protein alpha-fetoprotein and phthalocyanines in vitro // Biochemistry and Molecular Biology International. – 1997. – Т. 43, № 4. – P. 873-881.

Минаева Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фармакокинетики и таргетной фармакотерапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Столяров Геннадий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Коровина Елена Юрьевна, аспирант кафедры общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32

Скопин Павел Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32

Фирсов Анатолий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и психиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru

Буйнова Елена Васильевна, аспирант кафедры общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68, тел. (8342) 24-37-32

УДК 616-099: 616-085
© Л.Ф. Муфазалова, Е.К. Алехин, Н.А. Муфазалова, Э.А. Гильманова, 2011

Л.Ф. Муфазалова[1], Е.К. Алехин[1], Н.А. Муфазалова[1], Э.А. Гильманова[2]

КОРРЕКЦИЯ РЕАЛЬДИРОНОМ МИКРОБИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

[1]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Уфа
[2]Министерство здравоохранения республики Башкортостан, г. Уфа

В результате исследования установлено, что воздействие тетрахлорметана (ТХМ) приводит к формированию глубокой лейкопении, угнетению микробицидности фагоцитов, особенно в условиях блокады оксидантного киллинга. Применение реальдирона существенно корректирует/нивелирует повреждающее действие ТХМ на клетки фагоцитарного звена: восстанавливает микробицидность фагоцитов, что сопровождается повышением в них активности миелопероксидазы и уровня неферментных катионных белков, а также предупреждает падение их поглотительной способности.
***Ключевые слова**: тетрахлорметан, фагоциты, микробицидность, реальдирон.*

L.F. Mufazalova, Ye.K. Alekhin, N.A. Mufazalova, E.A. Gilmanova

MICROBICIDAL ACTIVITY OF PHAGOCYTES CORRECTED BY REALDIRONE IN INTOXICATION WITH TETRACHLORMETHANE

We have learned through the study that tetrachlormethane (TCM) exposure results in the development of profound leucopenia, suppression of phagocyte microbicidal activity particularly under the conditions of oxidant killing block. The use of realdirone significantly corrects/levels TCM effects on phagocytic cells: it restores phagocyte microbicidal activity accompanied by the increase of their mieloperoxidase activity and the level of nonenzyme cation proteins as well as it prevents their absorption capacity decreasing.
***Key words**: tetrachlormethane, phagocytes, microbicidal activity, realdirone.*

Тетрахлорметан (ТХМ) – ксенотоксикант, широко применяющийся в современной промышленности. При воздействии на организм ТХМ оказывает многостороннее повреждающее действие, ведущим механизмом которого является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Хорошо изучено гепатотоксическое действие ТХМ. Высокая смертность при острых отравлениях ТХМ может быть связана с его иммунотоксическим действием [1]. Однако изменения иммунного гомеостаза после острой интоксикации ТХМ изучены недостаточно, в частности, состояние фагоцитарного звена неспецифической резистентности.

Цель исследования: изучение эффективности применения реальдирона – стимулятора мононуклеарных фагоцитов для коррекции иммунотоксических эффектов ТХМ.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 60 белых крысах массой 180-200 г, содержавшихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы (по 10 животных в группе): контроль, ТХМ, ТХМ+Р (реальдирон). Животным на протяжении 4 суток (в 1, 2, 3 и 4 дни) вводили ТХМ внутрижелудочно в дозе 1,25 мл/кг 50% раствора в оливковом масле [3]. Реальдирон вводили в дозе 100 000 ЕД на крысу внутримышечно 3-х кратно (в 0, 3 и 6 дни) после окончания введения токсиканта. Определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, интенсивность кислородзависимого метаболизма (спонтанный и индуцированный НСТ-тест), поглотительную и антимикробную активность полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и перитонеальных макрофагов (ПМФ) в отношении грибов Candida albicans, активность миелопероксидазы (МП) и содержание катионных белков (КБ) в фагоцитах [4]. Результаты регистрировали на 7 и 14 сутки. Данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики [2], оценку значимости различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости $p<0,05$. Данные представлены в % к контролю.

Результаты. Введение ТХМ приводило на 7 сутки к формированию глубокой лейкопении (до 66,1%), угнетению как оксидантных, так и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ (индекс инактивации (ИИ) составил 59,1% и 24,8% соответственно, $p<0,001$). Это сопровождалось усилением кислородзависимого

метаболизма (спонтанный НСТ-тест p<0,001) и снижением поглотительной способности ПМЯЛ. Наблюдалось угнетение неоксидантного киллинга ПМФ (ИИ – 67,9%). Применение реальдирона ослабило выраженность лейкопении за счет увеличения числа нейтрофилов (до 153,2%) и в 2 раза (по отношению к ТХМ) повысило активность неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ (ИИ – 50,6%) (p<0,001).

На 14 сутки сохранялась индуцированная ТХМ лейкопения (64,8%, p<0,001) и депрессия оксидантного киллинга ПМЯЛ (ИИ – 61,3%, p<0,001), в то время как интенсивность неоксидантного киллинга увеличилась (по сравнению с 7 сутками), но не восстановилась (ИИ – 60,5%, p<0,02). Выявлено угнетение как оксидантной, так и неоксидантной микробицидности (ИИ составил 79,3%, (p<0,001) и 59,4% (p<0,01) соответственно) и кислородзависимого метаболизма ПМФ (p<0,01).

Использование реальдирона полностью восстанавливало активность оксидантных и неоксидантных микробицидных систем ПМЯЛ (ИИ составил 103,4% и 107,0% соответственно), фагоцитарную способность и повышало интенсивность кислородзависимого метаболизма этих клеток. Реальдирон устранял угнетение токсикантом оксидантных и неоксидантных механизмов киллинга (ИИ составил 99,5% и 106,5% соответственно), кислородзависимого метаболизма и поглотительной активности ПМФ.

Выводы. Воздействие ТХМ приводит к формированию глубокой лейкопении, угнетению микробицидности фагоцитов, особенно, в условиях блокады оксидантного киллинга (что коррелирует со снижением в них активности МП и уровня КБ, r=0,89). Применение реальдирона существенно корректирует/нивелирует повреждающее действие ТХМ на клетки фагоцитарного звена: восстанавливает микробицидность фагоцитов, что сопровождается повышением в ПМЯЛ (p<0,05) и ПМФ (p<0,001) активности МП и уровня неферментных КБ, а также предупреждает падение их поглотительной способности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Забродский П.Ф., Германчук В.Г. Влияние тетрахлорметана на показатели иммунной системы // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 1. – С. 56-58.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М., 1990. – 351 с.
3. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Влияние гепатопротекторов, содержащих фосфолипиды, на зависимую от цитохрома Р450 антитоксическую функцию печени при экспериментальном токсическом гепатите // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – Т. 127, № 4. – С. 392-394.
4. Ягода А.В. Клиническая цитохимия. – Ставрополь, 2005. – 485 с.

Муфазалова Ляйсан Фагимовна, клинический ординатор кафедры терапии с курсом подготовки врача общей практики ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-66-07, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Алехин Евгений Константинович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-66-07, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Муфазалова Наталья Альбертовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-66-07, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Гильманова Эльфира Алимжановна, главный специалист-эксперт отдела контроля качества медицинской помощи и лицензирования Министерства здравоохранения республики Башкортостан, Россия, г. Уфа, ул. Кирова, 26, тел. 8-917-35-14-916

УДК 616-099; 616.36-005.4

© В.А. Мышкин, Д.М. Галимов, Д.А. Еникеев, 2011

В.А. Мышкин, Д.М. Галимов, Д.А. Еникеев

ОКСИДАТИВНЫЙ ДИСБАЛАНС В ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Уфа

Выявлены возрастные различия в системе ПОЛ-АОЗ в печени молодых и старых крыс при повреждении органа тетрахлорметаном (ТХМ). Установлено, что у старых крыс, в отличие от молодых, ТХМ подавляет активность ПОЛ.

***Ключевые слова**: оксидативный дисбаланс, интоксикация, тетрахлорметан.*

V.A. Myshkin, D.M. Galimov, D.A. Enikeev

OXIDATIVE IMBALANCE IN THE LIVER OF RATS OF DIFFERENT AGE INTOXICATED WITH TETRACHLORMETHANE

Age diversities in the system of LPO-AOP in young and old rats' liver damaged by tetrachlormethane (TCM) have been identified. It has been shown that in old rats unlike young ones, TCM suppresses LPO activity.
***Keywords**: oxidative imbalance, toxicity, tetrachlormethane.*

Теория свободнорадикальных механизмов старения и повреждения клетки предполагает, что свободные радикалы, несомненно, могут играть роль в патогенезе химического поражения печени в стареющем организме, а антиоксиданты являются средствами патогенетического лечения. Классической моделью экспериментальной патологии печени, которая широко и с успехом используется для решения различных проблем, в том числе для изучения патогенеза токсических и вирусных поражений печени, является ее поражение гепатотропным ядом – тетрахлорметаном [4]. Однако до сих пор возрастные различия патогенеза тетрахлорметанового поражения печени при различной экспозиции яда изучены недостаточно. В частности, противоречивы сведения о состоянии систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в условиях однократного и многократного введения токсиканта в организм животных разного возраста [3, 4, 7].

Цель исследования: выявить возрастные различия оксидативного дисбаланса (ПОЛ/АОЗ) в печени молодых и старых крыс при остром и хроническом гепатите, моделируемым тетрахлорметаном (ТХМ).

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах – самцах в возрасте 7 и 26 месяцев. Острый токсический гепатит у крыс моделировали путем однократного введения в желудок ТХМ в дозе 3,5 мг/кг (5% масляный раствор). Хронический токсический гепатит – путем введения в желудок 50% масляного раствора ТХМ в дозе 2 мг/кг через день в течение 30 суток. Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) изучали по активности ферментов каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [2, 5]. Уровень диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрическим методом, ТБК-реагирующие продукты (ТБК-РП) методом И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили [3]. Активность уроканиназы (УрН) исследовали по методу [1]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием Т-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты эксперимента представлены в таблице. Однократное введение ТХМ достоверно не изменяют активность каталазы и Г-6-ФДГ в печени молодых и старых крыс. В то же время в условиях хронической интоксикации выявляется подавление активности АОЗ печени, что подтверждается снижением активности каталазы и Г-6-ФДГ в обеих возрастных группах. При остром отравлении ТХМ в обеих возрастных группах происходит активация процессов ПОЛ. В печени молодых крыс, отравленных ТХМ, содержание ДК в 3 раза превышает аналогичный показатель интактных животных (0,840±0,033 усл. ед. против 0,280±0,025 усл. ед. опт. плотности). В то же время, у старых крыс это различие составило 1,33 раза. Таким образом, ТХМ оказывает более сильное влияние на активность ПОЛ у молодых крыс. В пользу этого свидетельствует более высокая активность УрН в печени молодых крыс по сравнению со старыми (28,2±2,1 мкмоль/г×л против 122,5±4,0 мкмоль/г×л).

Выводы. В условиях многократного введения ТХМ в печени старых крыс, отравленных ТХМ, снижается активность каталазы, Г-6-ФДГ, количество ДК и ТБК-РП, что вызывает оксидативный дисбаланс, важной характеристикой которого является подавление активности процессов ПОЛ. Последнее может быть связано с более низкими компенсаторно-приспособительными возможностями организма старых крыс (табл.). Возможно также, что в условиях многократного введения ТХМ у старых животных с исходно повышенной скоростью протекания процессов ПОЛ происходит более быстрое «выгорание» мембранных фосфолипидов [6, 7].

Таблица

Показатели оксидативного дисбаланса (ПОЛ/АОЗ) в печени молодых и старых крыс при интоксикации тетрахлорметаном (M±m), n=8

Показатели	Молодые		Старые	
	Интактные	ТХМ	Интактные	ТХМ
Острая интоксикация				
Каталаза, ммоль/мин/г белка	308,00±20,00	300,00±12,00	306,00±17,00	298,00±12,00
Г-6-ФДГ, нмоль/мин/г белка	52,30±3,80	48,90±2,60	60,00±2,90	56,50±2,90
ДК, усл.ед.	0,28±0,03	0,84±0,03*	0,45±0,03	0,60±0,03**
УрН, мкмоль/г×л	3,30±0,82	28,20±2,10^{o*}	4,80±0,44	18,50±4,00^{o**}
Хроническая интоксикация				
Каталаза, ммоль/мин/г белка	328,00±29,00	166,00±33,30*	308,00±19,00	202,00±16,00**
Г-6-ФДГ, нмоль/мин/г белка	58,30±8,10	19,33±3,90*	66,50±2,60	22,80±4,30**
ДК, усл. ед. опт. пл.	0,32±0,03	0,98±0,66*	0,45±0,02	0,20±0,02**
ТБК-РП, мкмоль/г ткани	4,03±0,29	12,80±2,80^{o*}	5,41±0,35	3,81±0,30^{o**}
УрН, мкмоль/г·л	3,11±0,22	22,40±0,55^{o*}	4,72±1,35	7,61±0,34^{o**}

Примечание: * – $p<0,05$ между «интактными» и ТХМ «молодые»; ** – $p<0,05$ между интактными и ТХМ «старые»; ^{o} – $p<0,05$ между ТХМ «молодые» и «старые».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буробин В.А., Лихачева Н.В. Определение активности уроканиназы в сыворотке крови и ткани печени. Микрометод // Лабораторное дело. – 1978 – № 11 – С. 650-653.
2. Венгеровский Л.И., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных ферментов: Методические рекомендации Министерства здравоохранения РФ // Ведомость фармакологического комитета. – 1999 – № 2. – С. 9-12.
3. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.А. [и др.] Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. –167 с.
4. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. – Киев: Здоровье, 1989. – 166 с.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988 – № 1. – С. 16-18.
6. Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Бакиров А.Б. Поражение печени химическими веществами. – Уфа, «Гилем», 2007. – 177 с.
7. Чернов В.Н., Мышкин В.А., Савлуков А.И. [и др.]. Влияние оксиметилурацила на перекисное окисление липидов и функционально-метаболические показатели печени при интоксикации старых крыс тетрахлорметаном // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 4. – С. 29-30.

Мышкин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Галимов Данис Мухарямович, ассистент кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Еникеев Дамир Ахметович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

УДК 912.438:616.5

© В.Н. Пекин, В.Н. Голикова, И.В. Телешева, Р.Б. Зязиков, 2011

В.Н. Пекин[1], В.Н. Голикова[1], И.В.Телешева[2], Р.Б. Зязиков[2], Д.М. Никулина[2]

СОЗДАНИЕ МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ КАРТ ДЛЯ АНАЛИЗА ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

[1]ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»
[2]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

По медико-статистическим и специальным данным о наиболее распространенных заболеваниях кожи – псориазу, атопическому дерматиту, экземе и алопеции в период с 2004 года по 2009 год – проведен пространственный анализ дерматологической заболеваемости в Астраханской области путем построения медико-географических карт. Получены табличные данные, содержащие названия районов Астраханской области и города Астрахани, численный показатель отдельных видов дерматологических заболеваний по каждому району, позволяющие анализировать процессы возникновения и распространения заболеваемости, т.е. устанавливать влияние различных природных или социальных условий на заболеваемость населения, а также прогнозировать ситуацию.

Ключевые слова: *заболевания кожи, заболеваемость в Астраханской области, медико-географические карты.*

V.N. Pekin, V.N. Golikova, I.V. Telesheva, R.B. Zjazikov, D.M. Nikulina

DEVELOPMENT OF MEDICOGEOGRAPHICAL CARDS FOR THE ANALYSIS OF DERMATOLOGICAL DISEASES

According to health statistics and specific data on the most common skin diseases – atopic dermatitis, psoriasis, eczema and alopecia in the 2004-2009 period – conducted a spatial analysis of dermatological diseases in the Astrakhan region by building health-maps. Obtained tabular data containing the names of districts of Astrakhan region and the city of Astrakhan, and a numerical indicator of certain types of dermatological diseases for each area allow us to analyze the processes of emergence and spread of disease, i.e., to establish the influence of various natural and social environment on public health, as well as predict the situation.

Key words: *Diseases of a skin, a case rate in the Astrakhan area, medicogeographical cards.*

Особенностью современных условий производства, как правило, является комплексное воздействие на организм человека различных неблагоприятных профессиональных факторов (физических, химических, биоло-

гических и психогенных), каждый из которых может ослаблять или, что бывает чаще, усиливать суммарный патогенный эффект. Постоянное воздействие физических факторов, оказывающих многокомпонентное опосредованное патогенное воздействие на различные системы, органы и ткани организма или прямое действие на кожу, приводит к изменению физиологических характеристик и морфологических структур кожи, формируя латентную (преморбидную) или клинически выраженную патологию кожи и ее дериватов [1, 2, 3].

Оценка распределения заболеваний по различным территориям – это один из важнейших аспектов профессионального изучения заболеваний населения региона. В процессе этого не только выявляются места, жители которых более других страдают от тех или иных заболеваний, но появляется возможность анализировать процессы возникновения и распространения заболеваемости, т. е. устанавливать влияние различных природных или социальных условий на заболеваемость населения, а также прогнозировать ситуацию. Синтез медицинской географии и медицинской экологии является чрезвычайно актульным явлением, имеющим как важное теоретическое значение, так и практическую востребованность.[3, 4, 5].

Цель исследования: провести пространственный анализ дерматологической заболеваемости в Астраханской области путем построения медико-географических карт.

Материалы и методы. Использовали два основных способа изображения пространственной характеристики на картах: картограммы и картодиаграммы. Вся серия карт построена на единой типовой общегеографической основе. Медико-статистические и специальные данные по четырем наиболее распространенным дерматологическим заболеваниям – алопеции, атопическому дерматиту, псориазу и экземе в период с 2004 года по 2009 год – были предоставлены медицинскими учреждениями г. Астрахани и Астраханской области. Обработка источников заключалась в трансформировании и приведении исходных данных к мобильным и удобным показателям для разрабатываемой темы карты. Работа выполнена в геоинформационной системе – MapInfo Professional (в свободно распространяемой ГИС программе). Для создания карт выбирались специальные диалоги программы, позволяющие анализировать и оптимально представлять характер и значения тематических переменных: построение новых тематических карт; формирование множества вариантов визуализации карт (или их отдельных слоев) в большом диапазоне масштабов.

В итоге получены табличные данные содержащие названия районов Астраханской области и города Астрахани и численный показатель отдельных видов дерматологических заболеваний по каждому району.

Результаты. На рисунке представлены карты за 2009 год по псориазу (а), атопическому дерматиту (б), экземе (в) и алопеции (г). Следует отметить, что г. Астрахань по всем четырем дерматологическим заболеваниям имеет наибольшие показатели по сравнению с районами области. Основными причинами таких высоких показателей могут служить загрязнение атмосферного воздуха и психогенный фактор. Среди областных районов лидирующими по суммарной дерматологической заболеваемости являются Харабалинский и Икрянинский районы.

Таблица

Показатели заболеваемости (на 10000 населения) по отдельным дерматологическим нозологиям в районах Астраханской области за 2004-2009 год

Год	Астрахань	Ахтубинский	Володарский	Приволжский	Лиманский	Камызякский	Черноярский	Красноярский	Харабалинский	Икрянинский	Наримановский	Енотаевский
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ												
2004	208	44	19	31	8	63	16	42	41	169	10	21
2005	166	45	22	50	2	65	17	55	39	172	12	0
2006	182	21	29	56	25	65	17	21	58	105	9	22
2007	1085	20	19	70	3	74	10	0	68	43	11	22
2008	991	24	20	68	2	47	0	0	76	124	11	21
2009	975	30	21	63	7	39	9	0	78	132	17	21
ЭКЗЕМА												
2004	644	65	11	17	2	170	13	103	240	198	22	23
2005	610	45	25	16	7	177	14	135	247	184	15	21
2006	611	75	8	12	32	180	14	8	239	76	14	15
2007	1117	45	4	15	5	175	9	0	222	58	12	14
2008	1130	18	4	12	0	71	0	0	216	62	13	4
2009	662	24	9	10	3	68	5	0	210	55	16	0
ПСОРИАЗ												
2004	574	82	13	31	10	82	44	39	115	388	69	26
2005	656	19	14	30	10	82	48	48	104	396	52	3
2006	723	40	18	32	80	85	49	38	96	211	36	15
2007	1450	53	22	32	7	65	26	0	106	231	34	19
2008	1516	6	21	38	8	35	0	0	102	260	30	19
2009	1436	47	23	13	9	26	30	0	110	251	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЛОПЕЦИЯ												
2004	90	22	1	10	7	9	12	4	21	30	7	6
2005	112	15	6	5	4	27	0	6	0	28	7	3
2006	141	23	9	0	11	14	4	3	10	11	11	1
2007	148	29	2	5	5	10	1	0	13	17	10	3
2008	158	4	3	7	5	9	0	0	8	9	10	3
2009	140	5	0	1	6	8	3	0	9	7	16	6

Карты демонстрируют, что локализация и площади распространения заболеваний в 2009 году наиболее близки по псориазу и атопическому дерматиту. На протяжении всех 6 лет на территориях Харабалинского и Икрянинского районов, а также г. Астрахани сохраняются высокие показатели заболеваемости псориазом (табл.), возможной причиной которых является повышенная влажность за счет территориальной близости к дельте реки Волги и к Каспийскому морю (рис.), близкое расположение предприятий «Астраханьгазпром», а также загрязнение и запыленность окружающей среды. В 2006 г. отмечен пик заболеваемости атопическим дерматитом в г.Астрахани.

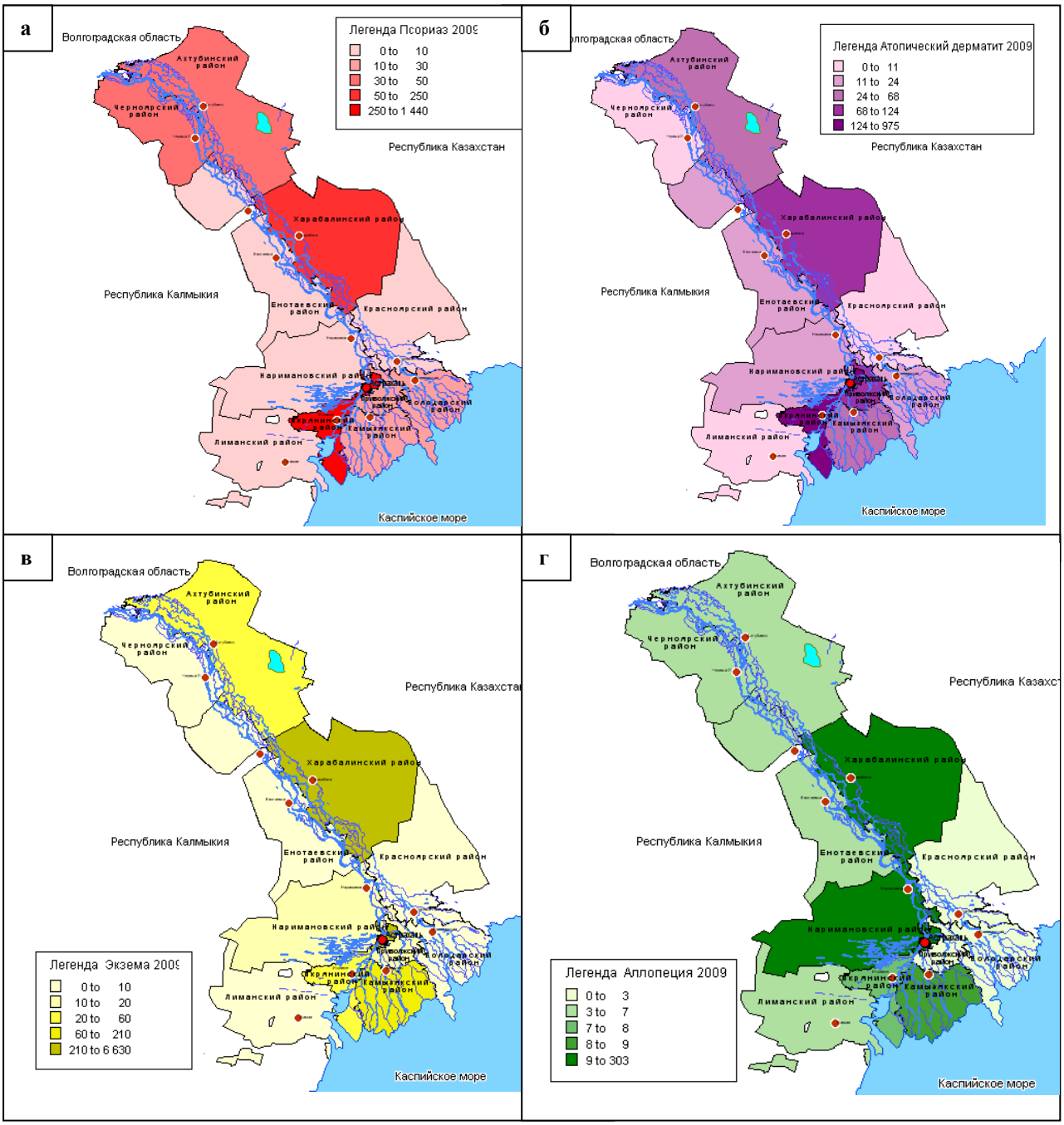


Рис. Карты дерматологической заболеваемости по четырем нозологическим формам в Астраханской области, выполненные в ГИС MapInfo Professional

На карте заболеваемости экземой также наиболее высокие показатели отмечены в Астрахани и Харабалинском районе. Высокая заболеваемость экземой в этих населенных пунктах регистрировалась на протяжении всего времени наблюдения, а в Камызякском районе в 2008-2009 годах этот вид заболеваемости снизился в 2,5 раза.

По карте видно, что распространение алопеции в 2009 году превалирует в Астрахани и Наримановском районе. Характер распространения алопеции по всем годам наблюдения весьма неоднородный. Но следует отметить резкое снижение заболеваемости алопецией в Ахтубинском районе, в то время как среди городского населения она остается на высоком уровне с 2007 г. и повышается в Наримановском районе с 2006 года.

Случаи единичных или нулевых показателей в Красноярском и Лиманском районах по всем нозологиям можно объяснить как отсутствием специализированной медицинской помощи, так и естественной миграцией населения.

В Астрахани обращает на себя внимание резкий подъем в 2007-2008 годах числа заболевших экземой и псориазом в среднем в два раза, атопический дерматитом – в 5-4 раза. Основными экзогенными причинами высокой заболеваемости могут быть загрязнение атмосферного воздуха выхлопными газами за счет резкого увеличения единиц автотранспорта, свалок и несанкционированных скоплений мусорных отходов и промышленных источников загрязнения. Основные источники загрязнения атмосферного воздуха - ООО «Астраханьгазпром», ООО «Астраханьэнерго», - загрязнения водных объектов – предприятия ЖКХ и водный транспорт.

Результаты. Визуализация статистических данных позволяет не только одномоментно оценить большой объем цифровых данных по заболеваемости, но также сопоставить их с картами, отражающими информацию по экологической обстановке, что чрезвычайно важно для принятия управленческих решений. Полученные данные свидетельствуют о неблагополучной обстановке в тех районах, где есть источники повышенного загрязнения окружающей среды. Для более детального анализа необходимы дополнительные исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоньев А.А., Сомов Б.А., Цыркунов Л.П., Прохоренков В.И. Профессиональные болезни кожи. – Красноярск: Офсет, 1996. – 470 с.
2. Котельникова Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных экземой // Сборник тезисов конференции молодых исследователей «Аспирантские чтения-2002». – Самара, 2002. – С. 93-94.
3. Пекин В.Н., Полунин И.Н., Никулина Д.М., Шабанов Д.И. ГИС-технологии в решении медицинских проблем. // Сборник трудов Астраханской государственной медицинской академии. – 2002. – Т. 24. – С. 77-82
4. Полунин И.Н., Пекин В.Н., Никулина Д.М. Перспективы развития медицинской географии в условиях Астраханской области // Материалы X междунар. симпозиума «Эколого-физиологические проблемы адаптации». – М.: Изд-во Росс. унив-та Дружбы народов, 2001. – С. 414-415
5. Шабанов Д.И., Пекин В.Н., Агапова А.Б., Никулина Д.М. Использование ГИС-технологий в анализе заболеваемости атопическим дерматитом детского населения Астраханской области. // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4., № 2. – С. 166

Пекин Валерий Николаевич, кандидат геолого-минералогических наук, доцент, заведующий кафедрой картографии ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20 а, тел. (8512) 25-17-09, e-mail: aspu@aspu.ru

Голикова Виктория Викторовна, студентка ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20 а, тел. (8512) 25-17-09

Телешева Ирина Вадимовна, ассистент кафедры биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Зязиков Руслан Багаудинович, врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Никулина Дина Максимовна, заведующая кафедрой биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: dimax@astranet.ru

УДК 543.73/74
© Е.С. Савельева, 2011

Е.С. Савельева

ВЛИЯНИЕ ФЕНОЛА НА СОДЕРЖАНИЕ ФОТОСИНТЕТИЧЕСКИХ ПИГМЕНТОВ В ВОДНЫХ РАСТЕНИЯХ (НА ПРИМЕРЕ ЭЛОДЕИ)

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Показано влияние фенола на содержание фотосинтетических пигментов листьев водных растений.
***Ключевые слова**: фенол, фотосинтетические пигменты (ФСП), хлорофилл, β – каротин.*

E.S. Savelyeva

INFLUENCE OF PHENOL ON PHOTOSYNTETIC PIGMENT CONTENT IN WATER PLANTS (BY THE EXAMPLE OF THE ELODEA CANADENSIS)

Influence of phenol on content of photosynthetic pigments in leaves of water plants has been shown.
***Key words**: phenol, photosynthetic pigments (PSP), chlorophyll, β – carotin.*

Фенол и его производные – основные загрязнители природных объектов, относящиеся к соединениям второго класса опасности, то есть веществам, попадание которых в организмы человека, животных и растения может вызвать необратимые изменения. Действие фенолов на растения связано с ингибированием биосинтеза хлорофилла в листьях. Известно, что вещества фенольной природы так же могут значительно подавлять ростовые и формообразовательные процессы у растений. Возможно, что фенолы как сильные окислители окисляют липидную или белковую составляющие мембраны, что отражается на ферментативной активности. Кроме того, можно предположить разрушение пигментов непосредственно под действием фенола. Несмотря на большое число исследований по воздействию фенолов на объекты окружающей среды, данных по влиянию фенолов на содержание фотосинтетических пигментов (ФСП) в водных растениях не найдено [1, 2, 3].

Цель исследования: определить влияние фенолов на содержание ФСП в водных растениях.

Материалы и методы. Для рассмотрения влияния фенола на ФСП в водных растениях была использована методика извлечения пигментов методом экстракции и последующего определения их концентрации в специально созданных для этого условиях [3]. В качестве ФСП были выбраны хлорофилл а (Chl_a), хлорофилл b (Chl_b) и β-каротин (β-k). В качестве исследуемого водного растения были использованы листья элодеи.

Чтобы получить определенную картину воздействия фенола на ФСП листьев элодеи, их выдерживали в водных растворах с различным содержанием токсиканта, а затем проводили фотометрическое определение количества пигментов после их экстракции смесью гексана и этанола (1:1) при 450, 645 и 663 нм.

Концентрации Chl_a, Chl_b и β-к определяли по формулам:

$$Chl_a=12{,}7\cdot A_{663} - 2{,}69\cdot A_{645} \text{ (мг/100 г)} \quad (1)$$

$$Chl_b=22{,}9\cdot A_{645} - 4{,}68\cdot A_{663} \text{ (мг/100 г)} \quad (2)$$

$$m_{\beta\text{-к}}=2{,}06\cdot 10^3\cdot A_{450} \text{ (мг/100 г)} \quad (3)$$

Результаты определения содержания ФСП приведены в табл.

Таблица

Влияние фенола на содержание ФСП у элодеи

Концентрация фенола, мг/дм^3	Содержание ФСП через 12 часов после внесения токсиканта, мг/100 г		
	Chl_a	Chl_b	$m_{\beta\text{-k}}$
0	14,7	12	220
0,5	11	8,5	185
5	8,6	7	164
50	6,5	5,8	130
100	4	4,2	100
500	2,5	2,7	58

Как видно из таблицы 1, влияние фенола на содержание всех изученных типов ФСП в листьях элодеи однотипно: с увеличением концентрации фенола содержание ФСП резко уменьшается, что позволяет делать выводы о деструкции пигментов под действием токсиканта. По – видимому, механизм разрушения связан с суммарным эффектом воздействия фенольной молекулы на металлоорганическую связь (с образованием фео-

фитина), связь хлорофилла с белком, а также с ее повышенными электроноакцепторными свойствами, способствующими окислению пигментов.

Таким образом, рассмотрен вариант оценки экологического благополучия водной растительной экосистемы по величине содержания ФСП как одного из главных критериев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алыков Н.Н., Сергеева Е.Ю., Савельева Е.С., Сютова Е.А. Воздействие диоксида серы на фотосинтетические пигменты листьев древесных пород г. Астрахани // Экологические системы и приборы. – 2005. – № 9. – С. 78-80.
2. Артеменко А.И. Органическая химия: Теоретические основы: Углубленный курс. Учеб. для общеобразоват. учреждений с углубл. изуч. предмета. – М.: Просвещение, 1997. – 934 с.
3. Кузьменко Н.Е, Еремин В.В., Попков В.А. Начала химии. Современный курс для поступающих в вузы (в 2 т.) – М.: Экзамен: Издательский дом «Оникс 21 век», 2001. – 397 с.

Савельева Елена Сергеевна, ассистент кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 612.223.11; 616.13-071.6

© О.В. Семячкина-Глушковская, Т.Г. Анищенко, И.А. Семячкин-Глушковский, В.А. Бердникова, Я.В. Кузнецова, С.С. Синдеев, О.А. Бибикова, 2011

О.В. Семячкина-Глушковская, Т.Г. Анищенко, И.А. Семячкин-Глушковский, В.А. Бердникова, Я.В. Кузнецова, С.С. Синдеев, О.А. Бибикова

ИЗМЕНЕНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»

У гипертензивных крыс блокада оксида азота приводит к меньшему усилению сосудистых эффектов стресса, чем у нормотензивных крыс. Эти факты, наряду с усилением при развитии гипертонии сосудистых эффектов стресса, свидетельствует о снижении активности NO-ергической системы при гипертонии.

***Ключевые слова**: оксид азота, стресс-реактивность.*

O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, T.G. Anishchenko, I.A. Semyachkin-Glushkovsky, V.A. Berdnikova, Ya.V. Kuznetsova, S.S. Sindeev, O.A. Bibikova

CARDIOVASCULAR STRESS-REACTIVITY CHANGE INDUCED BY NITRIC OXIDE DEFICIENCY IN NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE RAT

In hypertensive rats, NO block results in lesser increase of vascular stress effects when compared with normotensive ones. These facts together with increase of vascular stress effects during development of hypertension reflect the decrease in activity of NO-ergic system in hypertension.

***Keywords:** Nitric oxide, stress-reactivity.*

Снижение активности NO-ергической системы может явиться ключевой причиной повышения кардиоваскулярной стресс-реактивности, лежащей в основе развития артериальной гипертензии (АГ). [1]

Цель исследования: изучить кардиоваскулярную активность в норме и при стрессе в условиях дефицита оксида азота (NO) у нормотензивных и гипертензивных животных.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 30 нормотензивных и 30 гипертензивных самцах белых крыс. Почечную гипертонию вызывали методом Голдблета в нашей модификации [1], накладывая клипсу на артерию левой почки. Через 7 недель, достаточных для развития гипертензии, с помощью катетерной технологии регистрировали гемодинамические параметры (среднее артериальное давление (ср. АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС)), используя многоканальный комплекс PowerLab/400 ML401 (Австралия). Для исследования NO-ергических влияний в условиях нормы и патологии изучали эффекты блокады синтеза NO (Sigma, L-NAME, N^G-nitro-L-arginine-methyl ester, 10 mg/kg, iv) в покое и при 60 мин иммобилизации. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 5.0. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Введение L-NAME сопровождалось развитием длительных гипертензивных реакций и компенсаторным снижением пульса. Так, в условиях дефицита NO на протяжении 120 мин наблюдения отмечались достоверно высокие показатели ср.АД, достигающие 123±2 мм рт.ст. ($p<0,05$), что составило 119±3% ($p<0,05$) от базальных значений. На фоне повышения сосудистого тонуса развивалась брадикардия – ритм сердечных сокращений уменьшался до 326±7 уд./мин ($p<0,05$), что составило 91±2% ($p<0,05$) от нормы. У гипертензивных крыс блокада NO-синтазы сопровождалась менее выраженным повышением уровня ср.АД по сравнению с нормотензивными крысами. Так, прессорные реакции, индуцированные введением L-NAME, в этой группе животных на фоне высоких базальных значений ср.АД (148±3 мм рт.ст.), достигали 163±3 мм рт.ст. ($p<0,05$). Сосудистая чувствительность к дефициту NO у гипертензивных животных была ниже в 1,9 раза ($p<0,05$), чем у нормотензивных крыс. В отношении миокардиальных эффектов L-NAME не было обнаружено каких-либо отличий между двумя экспериментальными группами животных.

Таким образом, снижение сосудистой чувствительности к дефициту NO у гипертензивных животных по сравнению с нормотензивными крысами, свидетельствует о подавлении активности NO-ергической системы при развитии АГ. В условиях стресса сосудистая чувствительность к дефициту NO возрастала, причем в более выраженной степени у нормотензивных, чем у гипертензивных животных.

У нормотензивных крыс на фоне блокады NO-синтазы интенсивность стресс-индуцированных гипертензивных реакций увеличивалась в 1,8 раза ($p<0,05$) по сравнению со стрессом без введения препарата. При этом повышенные значения ср. АД регистрировались как на протяжении всего стресса, так и в течение 60 мин после его отмены. Введение L-NAME сопровождалось существенным подавлением хронотропных эффектов стресса – повышение ЧСС было статистически недостоверным. Подавление хронотропных эффектов стресса можно рассматривать как развитие компенсаторных реакций в ответ на чрезмерное усиление сосудистых реакций в этих условиях. У гипертензивных животных на фоне высокого базального уровня АД в условиях дефицита NO сосудистые эффекты стресса увеличивались по длительности, но не по интенсивности. Так, амплитуда повышения ср. АД при стрессе+L-NAME существенно не отличалась от таковой при стрессе без введения препарата (18±2% против 19±3%, $p<0,05$). Однако, блокада NO-синтазы значительно снижала скорость восстановительных процессов – в этих условиях стресс-индуцированные прессорные реакции регистрировались на протяжении всего стресса и 60 мин после его отмены. В ответ на длительное повышение ср. АД при стрессе+L-NAME у гипертензивных животных отмечалось подавление хронотропных эффектов. Изменения ЧСС при стрессе+L-NAME были статистически недостоверными. Таким образом, в условиях дефицита NO значительно изменяется структура кардиоваскулярной стресс-реактивности – усиливаются по интенсивности и длительности сосудистые эффекты стресса, что свидетельствует о стресс-лимитирующих свойствах NO в нормальных условиях. При этом компенсаторно подавляются хронотропные эффекты стресса. Развитие АГ сопровождается снижением сосудистой чувствительности к дефициту NO, что выражается в удлинении прессорных эффектов стресса. Эти факты позволяют заключить, что снижение активности NO-ергической системы при АГ является одним из ключевых механизмов изменения структуры кардиоваскулярной стресс-реактивности у гипертензивных крыс.

Исследования выполнены при поддержке гранта федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, НК-603П, № П1063.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г. Приспособление для моделирования экспериментальной почечной гипертонии: пат. 68280 Рос. Федерации на полезную модель // Официальный бюл. «Изобретения. Полезные модели». – 2007. – № 33. – С. 127-130.

Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. 9, тел. (8452) 51-82-14, e-mail: detectinfo@mail.ru

Анищенко Татьяна Григорьевна, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. 9, тел. (8452) 51-82-14, e-mail: detectinfo@mail.ru

Семячкин-Глушковский Игорь Александрович, ассистент кафедры физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. 9, тел. (8452) 51-82-14, e-mail: detectinfo@mail.ru

Бердникова Вероника Александровна, ассистент кафедры физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. IX, тел. (8452) 51-82-14, e-mail: detectinfo@mail.ru

Кузнецова Яна Всильевна, инженер кафедры физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. IX, тел. (8452) 51-82-14, e-mail: detectinfo@mail.ru

Синдеев Сергей Сергеевич, студент ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. IX, тел. (8452) 51-82-14, e-mail: detectinfo@mail.ru

Бибикова Оксана Александровна, студентка ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. IX, тел. (8452) 51-82-14, e-mail: detectinfo@mail.ru

УДК 616.831.4:615.272
© Н.Н. Тризно, М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Д.В. Карпеева, 2011

Н.Н. Тризно[1], М.В. Мажитова[2], Д.Л. Теплый[2], Д.В. Карпеева[1]

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПРОМЕЖУТОЧНОМ МОЗГЕ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

[1]ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России
[2]ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»

Полученные экспериментальные данные по изучению хронического воздействия сероводородсодержащим газом свидетельствуют о более глубоких нарушениях в исследуемых звеньях про- и антиоксидантной систем в промежуточном мозге старых животных.
***Ключевые слова**: интоксикация, промежуточный мозг, свободнорадикальные процессы.*

N.N. Trizno, M.V. Mazhitova, D.L. Teply, D.V. Karpeeva

SOME INDICES OF FREE-RADICAL PROCESSES IN THE INTERBRAIN IN THE CONDITIONS OF THE CHRONIC INTOXICATION

Influence of hydrogen sulfide containing gas on free-radical processes and antioxidation protection of laboratory animals in the interbrain are studied. Sexual and age features of studied index change in response to toxicant action are revealled.
***Key words**: intoxication, diencephalon, free radical processes.*

Согласно действующим представлениям, сульфгидрильные низко- и высокомолекулярные соединения являются хорошими антиоксидантами, но в ходе их метаболизма возможна продукция активных радикалов, которые влияют на физико-химические свойства мембран, в том числе и нейрональных [1]. Учитывая, что нервная ткань отличается высокой интенсивностью окислительного метаболизма, значительным уровнем липидов с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот [8], а, следовательно, чувствительностью к дыхательным ядам, **целью** нашего работы было исследовать хроническое влияние сероводородсодержащего газа Астраханского месторождения (ССГ) на уровень свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты в промежуточном мозге белых крыс разного пола и возраста.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели группы животных были сформированы по половому и возрастному признакам: самцы и самки 6-ти месячного и 24-х месячного возраста, а также по типу воздействия: 1 – контрольные группы животных (без воздействия), 2 – крысы, получавшие ингаляторно сероводородсодержащий газ в концентрациях 150 мг/м^3 по сероводороду в течение 6 недель по 4 часа в день (понедельник – пятница). Декапитацию животных производили после наркотизации этаминалом натрия (внутрибрюшинно в дозе 5 мг на 100 г массы тела). Гомогенаты из ткани промежуточного мозга готовили на фосфатном буферном растворе (pH 7,45). Спектрофотометрически определяли уровень свободно-радикальных процессов (перекисное окисление липидов (ПОЛ) по уровню малонового диальдегида (МДА), скоростям спонтанного (сп. ПОЛ) и аскорбатзависимого (АскПОЛ) процессов [6], окислительную модификацию белков (ОМБ) [2], содержание конечных метаболитов NO [5], окислительно-восстановительный потенциал (ОВП), а также антиоксиданты (каталаза [4] и СОД [7], жирорастворимые витамины [9]: А, β-каротин, α-токоферол, α-токоферилхинон (ТФХ) и оксотокоферол (ОТФ) и общую антиокислительную активность (АОА) [3] в промежуточном мозге. Достоверность различий двух средних или относительных величин определяли с помощью критерия t Стьюдента.

Результаты. Результаты исследования уровня свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты ткани промежуточного мозга разнополых молодых и старых животных на фоне хронического воздействия ССГ свидетельствуют об половых и возрастных особенностях реакции этого отдела центральной нервной системы в ответ на действие токсиканта. Нами зафиксировано усиление сп. ПОЛ ($P<0,05$), уровня ОМБ ($P<0,05$), NO-метаболитов ($P<0,05$) и снижение АскПОЛ ($P<0,05$) и ОВП ($P<0,05$) в промежуточном мозге молодых самцов. У молодых самок на фоне хронического воздействия произошло достоверное снижение скорости спонтанного ПОЛ ($P<0,05$), уровня NO-метаболитов ($P<0,01$) и рост уровня ОМБ ($P<0,05$) и ОВП ($P<0,001$). Ответная реакция антиоксидантного звена промежуточного мозга у молодых животных разного пола была неодинакова. Так у молодых самцов отмечено снижение АОА при падении активности каталазы и содержания витамина А. Снижение других антиоксидантов было недостоверно. У молодых самок снижение активности каталазы с 3,73±0,23 до 2,32±0,178 у.е./мг белка ($P<0,001$), СОД с 51,34±2,67 до 42,44±3,467 у.е./мг белка ($P<0,05$) и β-каротина с 0,48±0,021 до 0,39±0,032 мкмоль/г ткани ($P<0,05$), хотя и снизило АОА, но незначительно, что косвенно может свидетельствовать об активизации других составляющих антиоксидантного звена промежуточного мозга.

У старых самцов на фоне затравки ССГ произошло снижение уровня МДА (P<0,05) и скорости спонтанного ПОЛ (P<0,05) при усилении индуцированного процесса (P<0,05). О повреждении структур промежуточного мозга говорит также увеличение уровня ОМБ (P<0,05) и ОВП (P<0,001). У старых самок все три показателя ПОЛ и ОМБ значимо увеличились. В группах старых крыс произошли схожие изменения в антиоксидантной системе под действием ССГ. И у самцов, и у самок снизились активность каталазы, СОД, β -каротина и α-токоферола, кроме этого у старых самцов увеличился уровень α-ТФХ, а у самок того же возраста снизилось содержание витамина А.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об истощении антиоксидантной системы промежуточного мозга на фоне хронического воздействия промышленным газом, старых животных, что еще раз подтверждается значимым снижением общей антиокислительной активности у животных обоего пола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н.А., Полунин И.Н., Тризно Н.Н. Экологические аспекты генеза токсического отека легких. – Астрахань, 1996. – 180 с.
2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.
3. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеинов // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59-62.
4. Королюк М.А.. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
5. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг – метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15-18.
6. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. – М.: Выс. школа. – 1986. – 230 с.
7. Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
8. Bourre, J.M., Boneil M., Clement M. [et al.]. Function of dietary polyunsaturated fatty acids in the nervous system // Prostaglandins Leukotrieness and Essential Fatty Acids. – 1993. – Vol. 48. – P. 5-15.
9. Tailor S.L., Lambden M.P., Tappel A.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530-538.

Тризно Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и морфологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20 а, тел. (8512) 25-17-09, e-mail: aspu@aspu.ru

Мажитова Марина Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры неорганической и биоорганической химии ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева 20 а, тел. (8512) 25-17-09, e-mail: aspu@aspu.ru

Карпеева Дарья Владимировна, ассистент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 612.351.11; 577.112.4

© Б.В. Фельдман, И.С. Рожкова, 2011

Б.В. Фельдман, И.С. Рожкова

ОКОЛОЧАСОВЫЕ РИТМЫ БЕЛКОВОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГЕПАТОЦИТАХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Околочасовые клеточные ритмы белкового метаболизма являются фундаментальным свойством клетки и выполняют важную роль в процессах адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды. При различных формах естественного гипобиоза, искусственной гипотермии и токсическом воздействии происходит модификация околочасовых осцилляций, связанная с нарушением морфофункциональной организации, как на клеточном, так и тканевом уровнях.

***Ключевые слова**: гепатоциты, хронобиология, экзогенные воздействия.*

B.V. Feldman, I.S. Rozhkova

CIRCAHORALIAN RHYTHMS OF PROTEIN METABOLISM IN HEPATOCYTES IN VARIOUS EXOGENOUS INFLUENCES

Circahoralian cellular rhythms of protein metabolism are fundamental property of a cell and carry out an important function during adaptation to varied conditions of an environment. At various forms of natural hypobiosis, artificial hypothermia and toxic influence a modification of circahoralian oscillations occurs, connected to morphofunctional organization disturbance both on cellular and tissue levels.

***Key words**: hepatocytes, chronobiology, exogenous effects.*

Околочасовые клеточные ритмы занимают особое место в биоритмологической структуре организма, так как среди всех прочих ритмических процессов эта группа осцилляций в наибольшей степени эндогенна и адаптивна, вследствие разнопериодности этих колебательных процессов. Отражая нестабильность метаболических процессов протекающих в клетке, эти колебания могут служить маркером морфологической зрелости и функциональной активности ткани [1, 2, 3].

Цель исследования: сравнительное изучение околочасовых клеточных ритмов содержания общего белка и альбумина в гепатоцитах у животных, подвергшихся токсическому воздействию и искусственной гипотермии.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовались половозрелые самцы белых беспородных крыс массой 150 г. Животные содержались в условиях естественного освещения и свободного доступа к воде и пище. Проведено 3 серии опытов, в каждой из которых изучалось по 10 животных:

В первой серии крыс подвергли статической затравке природным газом Астраханского газоконденсатного месторождения с концентрацией по сероводороду 300 мг/м^3 в течение четырех часов. После эвтаназии выделяли печень и помещали ее в раствор Рингера-Локка при температуре 37ºС. Затем, в течение двух часов, каждые 10 минут отсепаровывали 300-400 мг печени, заливали физиологическим раствором и помещали в низкотемпературную камеру (-20ºС). После размораживания ткани гомогенизировали. Экстракт получали путем центрифугирования в течение 30 минут. Аналитический электрофорез белков полученных экстрактов в полиакриламидном геле, окрашивание гель – электрофореграмм и удаление избытка красителя проводили по методу Г. Маурера. Электрофореграммы окрашивали амидо-черным 10В, вырезали фракции альбумина и помещали в пробирки. Из части геля, находящейся ниже границы Кольрауша, вырезали зону, не содержащую белка, и помещали ее в отдельную пробирку (контрольная проба). Во все пробирки добавляли раствор углекислого натрия в 0,1 нормальном растворе едкого натра. Время элюирования составляло не менее двух суток. Фотометрирование проводили на спектрофотометре «Спекол» при длине волны 620 нм. Содержание общего белка и альбумина в условных единицах в каждом случае оценивали по отношению экстинции к массе ткани.

Во второй серии опытов животных подвергали искусственной гипотермии при температуре +4º С. в течение 60 минут. Далее выделялась печень и исследовалась по выше описанной методике.

Третья группа животных являлась контрольной. Все количественные данные обрабатывались методами вариационной статистики на персональном компьютере. Результаты исследования показывают, что у контрольных животных в гепатоцитах зарегистрированы колебания содержания общего белка и альбумина со средним периодом в 30-40 минут и амплитудой около 40% от среднего, которые можно охарактеризовать как околочасовые. На протяжении двух часов содержание общего белка статистически достоверно возрастало – на 20-ой, 80-ой и 120-ой минуте, а альбумина – на 20-ой, 50-ой и 120-ой минутах ($p<0,05$). Среднее содержание общего белка и альбумина у контрольных животных составляло 1,7 и 0,6 условных единиц соответственно. Мы не нашли совпадения околочасовых ритмов содержания общего белка и альбумина в гепатоцитах, однако периоды их близки, а акрофазы на кинетических кривых располагаются достаточно близко. Токсическое воздействие серосодержащего газа вызывает угнетение белкового метаболизма. Так среднее содержание общего белка снижается до 1.3, а альбумина до 0,4 условных единиц ($p<0,05$). Изменяется и характер ритмических кривых содержания общего белка и альбумина – они сглаживаются вследствие уменьшения амплитуд колебаний, которые составляет примерно 20-23 % от среднего. Токсическое воздействие не только снижает амплитуду ритма, но и инвертирует кинетические кривые, приближая их к монотонным.

Результаты. Искусственная гипотермия также оказывает модифицирующее воздействие на процессы белкового обмена. Количество общего белка и альбумина составляет 1,5 и 0,4 условные единицы соответственно. Амплитуда околочасовых колебаний содержания общего белка и альбумина снижается до 30% от среднего. Следует отметить, что модификация околочасовых осцилляций в этом случае менее выражена, чем при токсическом воздействии серосодержащего газа.

Результаты проведенного исследования показывают, что околочасовые ритмы белкового метаболизма могут служить вполне надежным маркером функционального состояния ткани и органа. Модификация кинетических кривых, зарегистрированная нами в двух последних сериях опытов, может быть связана как с морфофункциональными изменениями в белковосинтезирующем аппарате гепатоцитов и структурными изменениями белковых молекул, так и с нарушениями в процессах межклеточных взаимодействий, что, несомненно, отразится на выявлении ритма в клеточной популяции. Степень изменения околочасового ритма содержания общего белка и альбумина в гепатоцитах коррелирует с характером воздействия экзогенного фактора ($r=0,90$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бродский В.Я. Околочасовые ритмы в клеточной популяции. Проблемы синхронизации // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1997. – Т. 124, № 12. – С. 604-608.
2. Бродский В.Я. Околочасовые (ультрадианные) клеточные ритмы. Начало исследований, некоторые итоги // Онтогенез. – 2000. – Т. 31, № 6. – С. 410-419.
3. Бродский В.Я., Хавинсон В.Х., Золотарев Ю.А. [и др.] Ритм синтеза белка в культурах гепатоцитов крыс разного возраста. Норма и действие пептида ливагена // Известия АН. Серия биологическая. – 2001. – № 5. – С. 517-521.

Фельдман Бронислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом ботаники ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512)-52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Рожкова Ирина Семеновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии с курсом ботаники ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512)-52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616-093/-098(07.07)
© Е.М. Берлякова, В.А. Шаталин, Л.Г. Сентюрова, 2011

Е.М. Берлякова, В.А. Шаталин, Л.Г. Сентюрова

ОБЕСПЕЧЕНИЕ НАГЛЯДНОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ПРОТОЗООЛОГИИ НА КАФЕДРЕ МЕДИЦИНСКОЙ БИОЛОГИИ АСТРАХАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

На кафедре медицинской биологии Астраханской государственной медицинской академии разработан наглядный дидактический материал, включающий, помимо традиционных микропрепаратов, мультимедийный пакет по протозоологии, набор ситуационных задач и форму для контроля знаний студентов при самостоятельной подготовке.
***Ключевые слова**: биология, преподавание, протозоология.*

E.M. Berlyakova, V.A. Shatalin, L.G. Sentyurova

USE OF VISUAL METHODS IN PROTOZOOLOGY TEACHING AT MEDICAL BIOLOGY DEPARTMENT OF ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

A visual didactic material that includes in addition to traditional microslides a multimedia packet on protozoology, a set of situational tasks and a form for students' knowledge control in self-training was developed at the Department of Medical Biology of State educational institution of higher education Astrakhan State Medical Academy.
***Keywords**: biology, teaching, protozoology.*

Раздел протозоологии является одним из самых актуальных при преподавании биологии в медицинском вузе. Поэтому неслучайно идет совершенствование наглядности именно этого раздела [1, 2].

Цель. Оптимизация преподавания протозоологии на кафедре медицинской биологии Астраханской государственной медицинской академии.

Материалы и методы. На кафедре медицинской биологии проводятся лабораторные занятия по теме «Протозоология» со студентами 1-го курса лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов. В связи с тем, что данный раздел тесно связан с клиникой, он требует тщательной детализации. Многие из изучаемых паразитов являются возбудителями серьезных и опасных заболеваний. Очень важно, чтобы студенты четко представляли себе их жизненный цикл, для результативной борьбы с возбудителями болезней человека и животных.

Результаты. Для наглядности преподавания протозоологии студентам предлагается самостоятельное изучение с помощью микроскопа микропрепаратов: Plasmodium vivax, Entamoeba histolitica, Toxoplasma gondii, Lamblia intestinalis, Leischmania tropica, Trypanosoma brucei gambiense, Balantidium coli, Trichomonas vaginalis. Дополнительно на кафедре имеется мультимедийный пакет препаратов по протозоологии. Этот дидактический материал позволяет более подробно изучить структуру объекта. Особое внимание уделяется дифференциальной диагностике заболеваний с помощью лабораторных методов исследования. После изучения микропрепаратов студенты зарисовывают полученные изображения в тетрадь для практических работ. На кафедре создана обучающая форма (с ответами) и форма для контроля знаний студентов (без ответов).

На кафедре разработаны 12 вариантов конечного контроля знаний студентов по теме «Протозоология», где студентам предлагается по рисунку определить вид паразита, указать его систематику, особенности морфологии и жизненного цикла, пути заражения человека, методы лабораторной диагностики. На кафедре создан и постоянно обновляется набор ситуационных задач по протозоологии, которые используются как для решения на практическом занятии, так и при проведении текущего и конечного контроля знаний студентов по теме «Протозоология».

Пример ситуационной задачи. В родильном доме у женщины родилс**я** ребенок с множественными врожденными пороками развития, в том числе головного мозга. Из анамнеза: женщина во время беременности работала на мясокомбинате и не всегда соблюдала правила личной гигиены (мытье рук перед едой). Поставьте предварительный диагноз. Какие методы исследования необходимо применить для уточнения диагноза и постановки окончательного диагноза? Какую санитарно-просветительную работу необходимо провести с больной?

Выводы. Разработан наглядный дидактический материал, включающий, помимо традиционных микропрепаратов, мультимедийный пакет по протозоологии, набор ситуационных задач и форму для контроля знаний студентов при самостоятельной подготовке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генис Д.Е. Медицинская протозоология. – М., 1991. – 100 с.
2. Меркулов Л.М., Михайлов М.Н., Стручко Г.Ю., Шорников А.И. Использование возможностей мультимедийных технологий в преподавании анатомии // Морфология. – 2009. – № 4. – С. 98.

Берлякова Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Шаталин Виктор Анатольевич, старший преподаватель кафедры медицинской биологии и генетики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Сентюрова Людмила Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии и генетики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК: 616.45-001.1-053.5

© Л.П. Великанова, Л.А. Костина, 2011

Л.П. Великанова, Л.А. Костина

СРАВНИТЕЛЬНО-ВОЗРАСТНЫЕ ГЕНДЕРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ У ШКОЛЬНИКОВ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Проведен анализ клинического и психодиагностического исследования на стрессоустойчивость с учетом гендерных различий у школьников в возрасте 7-15 лет (I гр. 7-10 лет, II гр. 11-15 лет) В исследуемых группах прослеживается корреляция тревоги и напряжения в процессе взросления школьников и их половых различий, что необходимо учитывать при воспитании полоролевого поведения для стабилизации механизмов адаптации.

Ключевые слова: *школьники, возраст, гендерные различия, стрессоустойчивость.*

L.P. Velikanova, L.A. Kostina

AGE-COMPARATIVE GENDER CHARACTERISTICS OF STRESS RESISTANCE IN SCHOOLCHILDREN

We have made the analysis of clinical and psychodiagnostic study for stress resistance considering gender differences in schoolchildren aged 7-15 years (the 1st group of 7-10 years, the 2nd group of 11-15 years). The groups studied show a correlation of anxiety and stress in the process of maturation of schoolchildren and their sex differences that must be considered while forming sex-role behaviour for the stabilization of adaptation mechanisms.

Биологическая составляющая пола обусловливает специфические психофизиологические характеристики эмоциональной сферы и эмоционального реагирования, социально-психологическая – гендерные особенности полоролевых отношений и стиля поведения, предписываемые социумом и культурой [1, 2, 3, 4, 5].

Цель: исследование гендерных особенностей стрессоустойчивости у школьников разного пола.

Материалы и методы. Анализировались данные клинического и психодиагностического обследования 285 младших школьников (134 мальчика и 151 девочка), учащихся 1- 4 классов в возрасте 7-10 лет и 545 учащихся 5-9 классов (232 мальчика и 313 девочек) в возрасте 11-15 лет. Использовались методики, адекватные возрасту: детский вариант теста Кэттелла, тест Филлипса, проективный тест Люшера, тест детской тревожности Амена, тест Спилбергера, Айзенка. Психодиагностическое обследование школьников производилось трижды в течение учебного года.

Результаты. Анализ данных теста Люшера выявил большую неустойчивость адаптационных механизмов в младшем школьном возрасте у мальчиков (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные показатели факторов теста Люшера в зависимости от пола и года обучения у младших школьников (критерий Манна-Уитни)

Факторы/ n обследованных		ФНВ	ФОАН	ФТ	ФА	ФР	ВТ
1 кл.	М, n=47	44,0±21,3	53,9±19,9	29,9±23,3	46,6±16,4	60,4±22,2	0,2±0,8
	Д, n=37	42,1±24,9	39,2±17,4*	19,2±14,6**	48,2±13,2	69,9±20,3*	0,7±0,8*
2 кл.	М, n=18	57,3±22,7	51,5±16,7	24,3±17,2	50,0±15,7	65,1±1,2	0,3±0,9
	Д, n=23	38,9±25,8*	39,5±16,8*	19,2±15,8	44,6±11,9	70,1±21,4	0,7±0,7*
3 кл.	М, n=31	25,4±23,7	52,6±26,8	34,1±29,6	51,3±13,6	63,4±29,2	0,6±1,0
	Д, n=51	24,7±22,7	32,7±15,7*	12,6±15,8*	47,7±15,4	76,2±16,1	0,8±0,9
4 кл.	М, n=38	26,9±21,4	37,9±18,3	16,3±16,1	48,7±14,2	74,9±18,3	0,4±0,9
	Д, n=40	28,6±20,4	42,7±11,1**	18,3±14,6	43,5±14,4**	67,5±17,5*	0,4±0,9

Примечания: ФНВ – фактор нестабильности выбора; ФОАН – фактор отклонения от аутогенной нормы; ФТ – фактор тревожности; ФА- фактор активности; ФР – фактор работоспособности;
****- p<0,05- различия достоверны; **- p<0,1- различия на уровне тенденций (критерий Манна-Уитни).**

К концу обучения в начальной школе (к 10 летнему возрасту) все показатели были выше у девочек. Результаты теста Амена подтверждали данные теста Люшера о более высоких показателях тревоги у мальчиков в младшем школьном возрасте на уровне тенденций (p=0,108; критерий Манна-Уитни). По данным теста Кэттелла, мальчики младшего школьного возраста отличались большей эмоциональной чувствительностью, зависимостью от окружения, потребностью в сопереживании (фактор A, I), неуверенностью, ранимостью (фактор C). У детей среднего школьного возраста результаты опросника Филлипса выявили преобладание большинства показателей тревожности и более низкую физиологическую устойчивость к стрессу у девочек (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительное распределение показателей школьной тревожности в зависимости от пола в среднем школьном возрасте

	Фоб*	Ф1*	Ф2	Ф3**	Ф4*	Ф5*	Ф6	Ф7*	Ф8
М; n=213	0,37±0,13	0,47±0,24	0,38±0,18	0,39±0,14	0,44±0,26	0,45±0,26	0,48±0,24	0,21±0,20	0,45±0,16
Д; n=287	0,43±0,16	0,45±0,20	0,39±0,18	0,37±0,16	0,54±0,25	0,53±0,27	0,47±0,28	0,37±0,26	0,47±0,17

Примечание: Фоб - общая тревожность; Ф1 - общая школьная тревожность; Ф2 - переживание социального стресса; Ф3 - фрустрация потребности в достижении успеха; Ф4 - страх самовыражения; Ф5 - страх ситуации проверки знаний; Ф6. - страх не соответствовать ожиданиям окружающих; Ф7 - низкая физиологическая сопротивляемость стрессу; Ф8 - проблемы и страхи в отношениях с учителями;
***- различия достоверны (p<0,05; критерий Манна-Уитни);**
****- различия достоверны на уровне тенденции - 0,1>p>0,05.**

В группах детей школьного, младшего подросткового, старшего подросткового возрастов гендерные различия были более выражены у детей старшего школьного возраста (9 класс, 14-15 лет). Достоверное превышение показателей у девочек выявлены как по реактивной (РТ), так и по личностной тревожности (ЛТ) по тесту Спилбергера, по уровню нейротизма (тест Айзенка) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительное распределение показателей реактивной и личностной тревожности и экстраверсии – нейротизма у подростков в зависимости от пола

Реактивная тревожность	Личностная тревожность	Нейротизм	Экстраверсия
37,7±14,6; n=101	45,9±8,7; n=101	10,9±4,1; n=165	13,2±3,9; n=165
41,1±13,3*, n=179	48,7±10,1*, n=179	14,5±4,3*, n=257	12,8±3,8, n=257

Примечание *- различия достоверны (p<0,05; однофакторный дисперсионный анализ).

Выводы. Проведенное исследование выявило сопряженность характеристик эмоциональной сферы и половой принадлежности. У младших школьников уровень тревожности и напряжение механизмов адаптации у мальчиков были более выражены по сравнению с девочками. В процессе взросления и приближения к подрост-

ковому возрасту эти различия смещались в сторону девочек. Этот факт отражает не только биологические изменения в пубертатном периоде, но и становление полоролевых навыков в процессе воспитания и возрастание роли собственно гендерной (социо-культуральной) составляющей, обусловливающей связанные с полом личностные особенности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Психосоматические расстройства и привычные патологические действия у детей и подростков. – М.: Изд-во Института Психотерапии, Изд-во НГМА, 2000. – 320 с.
2. Бочкарева А.В., Холмогорова А.Б. Гендерные факторы эмоциональных нарушений // Материалы XIV съезда психиатров России. – М., 2005. – С. 389-390.
3. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. – Спб.: «Речь», 2005. – 400 с.
4. Козловская Г.В., Чубарова С.А., Куинджи Н.Н. Новые пути охраны психофизического здоровья школьников // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2005. – № 1. – С. 7-16.
5. Костина Л.М. Методы диагностики тревожности – СПб.: Речь, 2006. – 198 с.

Великанова Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой наркологии, психотерапии и правоведения ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Костина Лариса Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской психологии и педагогики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.99:378.661

© А.Б. Виноградов, С.И. Шилова, 2011

А.Б. Виноградов, С.И. Шилова

АКТИВАЦИЯ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ ПЕРВОГО КУРСА В ИЗУЧЕНИИ ВОПРОСОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России

В работе описаны формы и методы, применяемые при изучении вопросов медицинской паразитологии на практических занятиях и во внеаудиторное время. Приводится вариант «деловой игры»: «Трихинеллез – опасное природноочаговое заболевание». Отмечается значение «деловых игр» в формировании профессиональных умений и навыков. Из внеаудиторных мероприятий указывается роль традиционно проводимых на кафедре «Скрябинских чтений» и КВН (клуб веселых и находчивых) по паразитологии в плане становления будущих врачей паразитологов.

***Ключевые слова**: обучение, студенты.*

A.B. Vinogradov, S.I. Shilova

INTENSIFICATION OF THE COGNITIVE ACTIVITY OF THE FIRST YEAR STUDENTS IN THE STUDIES OF PARASITOLOGY

The article describes the forms and the methods of teaching applied both at the practical classes and in the extra-curriculum time in the course of medical parasitology. An example of professional imitating drama activities on the topic «Trichinelliasis – a dangerous natural focal disease» is presented. The efficiency of this teaching method in the formation of the professionally relevant skills is noted. The significant role of the traditional for the department extra-curriculum activities such as «The Skrjabin's readings» and Intellect Quiz Club on the parasitology issues professionally important for the future doctors-parasitilogists is emphasized.

***Key words**: education, students.*

В рабочей программе курса биологии вопросам изучения паразитологии отводится 1/3 аудиторных и лекционных часов. Преподавателями кафедры разработаны два учебно-методических пособия по медицинской паразитологии, одно из них – «Медицинская паразитология», (Пермь, 2005) издано с грифом УМО [1]. Составлены ситуационные упражнения и задачи по паразитологии человека для самостоятельной работы студентов. Опубликованный материал дает возможность для самоподготовки, самообразования, углубленного изучения вопросов паразитологии, необходимых для изучения программного материала студентами 1 курса и может быть рекомендован для целей подготовки врачей паразитологов [1].

Кафедра постоянно совершенствует методику преподавания вопросов медицинской паразитологии. Изучение данной темы проводится в виде лекций и практических занятий. Весь лекционный материал на кафедре представлен в виде мультимедийных презентаций. На практических занятиях используются различные формы работы: вопросно-ответные, составление схем, циклов развития, микроскопирование, зарисовки, ситуационные задачи, тестовый контроль, «деловые игры». Решение ситуационных задач позволяет студентам на конкретных примерах найти правильное решение, осмыслить и проанализировать представленные в задаче ситуации, а преподавателю оценить успешность освоения студентом данной темы.

Одной из форм активных средств обучения является самостоятельная работа студентов. Основными задачами самостоятельной деятельности является: постановка цели, определение способов работы, системность и последовательность овладения материалом, грамотная работа с источниками информации. Эта продуктивная деятельность приводит как к получению новых знаний, так и к углублению и расширению ранее полученных.

Перенос приобретенных знаний в фазу профессиональных умений позволяет студентам активно включаться в «деловые игры» и решать ситуационные задачи. На кафедре имеются методические разработки для проведения целого ряда деловых игр.

В качестве примера мы приводим один из вариантов профессиональной «деловой игры» «Трихинеллез – опасное природно-очаговое заболевание», включающей в себя следующие этапы:

- заранее сообщается тема «игры», определяется цель, устанавливаются задачи, студентам предлагается для подготовки к «игре» использовать лекционный материал, а также провести активный поиск дополнительной литературы, данных интернета и других источников по предложенной теме;

- на практическом занятии студенты делятся на две подгруппы, одна их которых – «врачи», другая – «больные», им предлагается коллективно рассмотреть случай заражения трихинеллезом. В ходе обсуждения студенты должны вспомнить во временном аспекте полный цикл развития гельминта от заражения инкапсулированными личинками до нового обызвествления капсулы. Воспроизвести в памяти все симптомы заболевания, вызываемого гельминтом. При этом необходимо владеть данными этиологии, эпидемиологии, клинической картины заболевания.

- подгруппам предлагается выбрать «больного» и «врача», создать ситуацию обращения больного к врачу, «больной» излагает жалобы (повышение температуры, отечность лица, ног, появление сыпи, боли в мышцах, затруднения речи и другие признаки болезни). «Врач» уточняет симптомы заболевания, время их возникновения, выясняет возможные причины заболевания (чем питался больной, где находился, контакты с другими больными и другую информацию), проводит осмотр больного, устанавливает предварительный диагноз и назначает лабораторные исследования. В ходе осмотра и уточнения тяжести заболевания больного принимает решение о дальнейшем наблюдении в амбулатории или стационаре.

- студенты по подгруппам начинают обсуждение диалога, дополняют то, что было не сказано больным, на что не обратил внимание врач, обсуждение проходит, как правило, очень активно. Группа включается в рассмотрение вопросов как ветеринарно-санитарных мероприятий, так и медицинских мер профилактики.

- преподаватель оценивает выступление «врача», «больного» и студентов, участвующих в обсуждении. Деловые игры имеют большое значение для формирования профессиональных умений и навыков, для развития продуктивного мышления в теоретической и практической сфере их дальнейшей деятельности. Особенно это важно для студентов медико-профилактического факультета, которым требуется знать вопросы эпидемиологии паразитарных заболеваний.

Хорошей традицией стало проведение на кафедре «Скрябинских чтений» с фотовыставками и написанием рефератов. При этом студенты узнают о таких выдающихся паразитологах и их деятельности, как академик К.И. Скрябин, неоднократно приезжавший к нам на кафедру, профессор М.М. Левашов – более 30 лет возглавлявший нашу кафедру, профессор Е.Н. Павловский, профессор Н.А. Холодовский и о других отечественных ученых, чьи имена составляют гордость Российской науки – зоологии.

В течении многих лет на кафедре практикуются нетрадиционные формы обучения и воспитания: КВН по паразитологии, где раскрываются удивительные способности студентов. В полной мере проявляется их остроумие, поэтический талант, музыкальный и вокальные дарования. Тематические КВН отражают программный материал, содействуют совершенствованию воспитательной работы в группах и развитию художественного потенциала студентов. Успех КВН зависит в равной степени от глубокого знания программного материала и творческой активности студентов. Студенты понимают, что это не только увлекательное мероприятие, но и смотр их знаний и умений быстро и правильно оперировать учебным материалом. У студентов проявляется талант художника, поэтические и писательские способности. Студенты составляют кроссворды, приветствия, пишут прекрасные сценарии, где, например, по паразитологии показывают не только знания по краевой патологии, но и по тропическим формам заболеваний.

В каждом мероприятии, проводимом на кафедре, будь то практическое занятие или внеаудиторная учебно-воспитательная работа, мы стараемся вносить элементы игры, новизны, стремимся помочь нашим студентам развить свои творческие дарования и одновременно углубить знания по медицинской биологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградов А.Б., Глумов С.Г., Афонина Т.Д. Медицинская паразитология. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 256 с.

Виноградов Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии, экологии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. (3422) 17-11-47, e-mail: abvinogradov2008@yandex.ru

Шилова Светлана Ивановна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биологии, экологии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 614000, .Пермь, ул. Петропавловская, 26, тел. (3422) 17-11-47, e-mail: abvinogradov2008@yandex.ru

УДК 616-053.5 (470.46)

© И.С. Елизарова, В.Г. Сердюков, А.А. Антонова, 2011

И.С. Елизарова, В.Г. Сердюков, А.А. Антонова

МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИКОВ 6-15 ЛЕТ В АСТРАХАНИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

В статье рассматривается анализ заболеваемости и функциональное состояние организма школьников 6-15 лет, проживающих в г. Астрахани, на протяжении 8 лет.

***Ключевые слова**: мониторинг, школьники, здоровье.*

I.S. Elizarova, V.G. Serdyukov, A.A. Antonova

HEALTH CONDITION MONITORING OF 6-15 AGE PUPILS IN ASTRAKHAN

The article deals with the prevalence and functional state of the pupils of 6-15 age during 8 years according to the data of analysis made in Astrakhan.

***Key words**: monitoring, pupils, health.*

Одной из центральных проблем общественного развития является сохранение здорового подрастающего поколения. Сохранение и укрепление здоровья обучающихся, их физическое развитие – являются основными направлениями государственной политики проводимой в нашей стране. «Именно в школьный период, подчеркнул Президент Российской Федерации Д.А. Медведев в своем Послании Федеральному собранию, – формируется здоровье человека на всю последующую жизнь». В настоящее время все более растущую тревогу специалистов вызывает здоровье детей, которое в значительной степени определяет длительность сохранения трудоспособности и социальной активности человека [1, 6]. Результаты многочисленных исследований здоровья детей школьного возраста различных регионов России показали, что к настоящему времени сформировалась тенденция ухудшения здоровья и физического развития учащихся в процессе их обучения от начальной школы до старшей более чем в полтора раза.

Цель: комплексное исследование состояния здоровья школьников 6-15 лет в Астрахани.

Материалы и методы. Исследование проводилось в средней общеобразовательной школе № 39 г. Астрахани на протяжении 2001-2008 гг. Углубленные медицинские осмотры проводились по единой методике, одними и теми же специалистами, что позволило рассчитывать на достаточно высокую степень информативности полученных результатов и возможность их сравнения. Изучение состояния здоровья детей проводилось методом сплошного исследования. Ежегодно осматривались от 1200 до 936 человек, последние 3 года наблюдения абсолютное число обследованных уменьшилось, из-за снижения общей численности детского населения. Данные о численности осмотренных детей представлены в таблице.

По результатам исследования, с использованием электронных таблиц MS Excel пакета прикладных программ (Microsoft Office XP., 2003), была создана электронная база данных. Для анализа и сравнения полученных данных использовались методы вариационной статистики с помощью программ STATISTICA [2].

Результаты. Одним из основных критериев оценки состояния здоровья детского населения является уровень его заболеваемости. Немаловажное значение имеет учет различных функциональных отклонений в состоянии здоровья детей. Оценка заболеваемости, проводимая с помощью ежегодных профилактических медицинских осмотров, была ориентирована на выявление заболеваний, как клинически выраженных, так и нечетко диагностируемых функциональных нарушений. Для проведения анализа вся выявленная патология была

распределена на группы, соответствующие основным классам заболеваний: сердечно-сосудистая, бронхолегочная, эндокринная, ортопедическая, неврологическая, ЛОР-патология, болезни желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы и органов зрения. Динамика показателей общей заболеваемости представлена в таблице.

Таблица

Динамика показателей общей заболеваемости

Учебный год	Кол-во детей	Виды патологии									
		ССС	ОДА	ЦНС	ЖКТ	БЛ	МВП	БГ	ЛОР	ИМБТ	ЧБД
2000-	1210	40	107	36	70	11	22	122	43	705	12
%	100	3,3	8,8	3	5,8	0,9	1,8	10	3,5	58,2	0,9
2001-02	1034	63	176	116	112	51	60	61	53	726	10
%	100	6	17,02	11,2	10,8	5	5,8	5,9	5,1	70	0,9
2002-03	1028	56	105	96	93	66	54	45	55	635	17
%	100	5	15	8,6	8,3	6	4,8	4	5	61,7	1,5
2003-04	1014	80	159	96	91	60	59	51	75	652	21
%	100	7,9	15,7	9,5	9	6	5,8	5,1	7,2	64,3	2,1
2004-05	1016	94	207	114	89	41	54	49	33	521	44
%	100	10,1	22,2	12,2	9,5	4,4	5,8	5,2	3,5	56	4,7
2005-06	968	80	248	129	66	30	36	54	107	491	42
%	100	8,26	25,6	13,3	6,8	3,03	3,7	5,5	11,05	50,7	4,3
2006-07	958	89	241	119	49	23	47	43	124	458	18
%	100	9,2	25,1	12,4	5,1	2,4	4,9	4,4	13	47,8	1,9
2007-08	931	3	27	6	36	20	21	9	33	504	13
%	100	0,3	2,9	0,6	3,9	2,1	2,2	0,9	3,5	54,1	1,4
Средняя		6,26%	13,04%	22,19%	6,3%	3,2%	3,5%	4,5%	4,42%	45,1%	1,8%

Примечание: ССС – сердечно-сосудистая система; ОДА – опорно-двигательный аппарат; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; БЛ – бронхолегочные заболевания; МВП – заболевания мочевыделительной системы; БГ – болезни глаз; ИМБТ – инфицирование микобактерией туберкулеза; ЧБД – часто болеющие дети.

Анализ полученных данных показал, что наибольший подъем заболеваемости отмечался в 2002, 2004, 2006 и 2007 годах, что совпадает с показателями групп здоровья, так как именно в эти годы зарегистрирован самый низкий уровень численности здоровых детей. Рост заболеваемости обусловлен, в основном, увеличением количества функциональных нарушений, а в 2008 г. – увеличением доли детей с хроническими заболеваниями, в то время как количество детей, имеющих I группу здоровья, уменьшилось ($p<0,05$).

Анализ результатов исследования показал, что у детей данной возрастной группы наиболее представленными являются заболевания опорно-двигательного аппарата, ЦНС и ЛОР-органов. На долю этих классов болезней приходилось в совокупности до 52% выявляемой патологии. На протяжении практически всего периода наблюдений эти виды патологии занимали в структуре соответственно I, II и III ранговые места и лишь в 2008 году патология ЦНС снижается ($p<0,05$). Заболевания органов зрения и ЖКТ разделили IV и V место. Следует отметить, что структура патологии ЦНС пополнилась за счет доли детей, которых можно отнести к «группе риска». Это дети с соматоформными вегетативными дисфункциями и пограничными нервно-психическими расстройствами. По данным В.Р. Кучма, А.Г. Сухарева [4, 5, 7], это происходит за счет возрастания удельного веса функциональных расстройств. V и VI ранговые места в структуре заболеваемости занимали: патология сердечно-сосудистой системы и мочевыделительной системы. При этом было выявлено, что на протяжении всего периода обследования происходил рост сердечно-сосудистой патологии. Полученные нами результаты близки к данным И.Д. Дубинской, которая отмечают, что при ранговом распределении заболеваний в разных возрастных группах с возрастом отмечается существенное изменение структуры заболеваемости [3]. Важно отметить, что структура заболеваемости не во всех детских и подростковых учреждениях одинакова, так как она зависит от разных факторов.

Выводы. Таким образом, за период обучения в школе резко уменьшается число здоровых детей при одновременном увеличении количества детей, имеющих функциональные отклонения, и детей, страдающих хроническими заболеваниями ($p<0,05$). Тенденция ухудшения здоровья детей прослеживается уже в начальной школе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алифанова Л.А. Реализация системного подхода к здоровьесбережению и гармоничному развитию школьников // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 106-110.

2. Боровиков В.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М.: «Филинъ», 1997. – 608 с.
3. Дубинская И.Д. Влияние состояния атмосферного воздуха на здоровье детей // Вестник АМН СССР. – 1981. – № 1. – С. 45-50.
4. Кучма В.Р. Задачи гигиены детей и подростков в свете федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» // Гигиена и санитария. – 2000. – № 1. – С. 36-40.
5. Кучма В.Р. Особенности формирования заболеваний у детей // Гигиена детей и подростков. – М., 2010 – С. 78–95.
6. Онищенко Г.Г. Итоги и перспективы обеспечения санитарно – эпидемиологического благополучия Российской Федерации // Материалы X Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей. – М., 2007. – С. 32-45.
7. Сухарев А.Г., Михайлова С.А. Состояние здоровья детского населения в напряженных экологических и социальных условиях // Гигиена и санитария. – 2004. – № 1 – С. 47-51.

Елизарова Ирина Сергеевна, врач-педиатр ГУЗ «Областная психиатрическая больница», Россия, 414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, 15, тел. (8512) 49-13-50.

Сердюков Василий Гаврилович, доктор биологических наук, профессор кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Антонова Алена Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 372.857
© Л.М. Железнов, Е.Д. Луцай, Д.Н. Лященко, О.Т. Вепринцева, Р.А. Попова, 2011

Л.М. Железнов, Е.Д. Луцай, Д.Н. Лященко, О.Т. Вепринцева, Р.А. Попова

ИНТЕГРАЦИЯ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК ПО ФЕТАЛЬНОЙ АНАТОМИИ С УЧЕБНЫМ ПРОЦЕССОМ НА КАФЕДРЕ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА ОРЕНБУРГСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития России

В статье отражены актуальность и основные этапы внедрения результатов научных исследований, выполняемых на кафедре анатомии человека, в образовательный процесс при подготовке студентов-медиков в рамках аудиторной и внеаудиторной работы на младших курсах и элективных курсов для выпускников.
Ключевые слова*: обучение, студенты.*

L.M. Zheleznov, E.D. Lutsai, D.N. Lyaschenko, O.T. Veprintseva, R.A. Popova

INTEGRATION OF SCIENTIFIC DEVELOPMENTS ON FETAL ANATOMY WITH CLASSES AT HUMAN ANATOMY DEPARTMENT OF ORENBURG STATE MEDICAL ACADEMY

Human anatomy department research activity results' application during classes and medical students trainings in the framework of curriculum and extra-curriculum activities at first-year-classes and elective courses for graduating students as well as its urgency and its basic stages are described in the article.
Key words*: teaching, students.*

Кафедра анатомии человека является одним из основных учебно-научных структурных подразделений, входящих в состав Оренбургской государственной медицинской академии. Она решает учебно-методические, научно-исследовательские, организационные и воспитательные задачи. В последнее время организация учебно-воспитательного процесса на кафедрах в медицинских вузах претерпевает серьезные изменения в связи с изменением законодательной базы высшего профессионального образования [4, 5]. Это связано с необходимостью перехода высшего медицинского образования на государственные образовательные стандарты (ГОС) третьего поколения [6], возрастающими требованиями к уровню подготовки выпускников, необходимостью жесткой аттестации профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, изменением статуса и материально-технической базы вузов. В таких серьезных условиях коллективам кафедр приходится гармонично сочетать свою основную – учебно-воспитательную работу и выполнение научных исследований в рамках НИР Оренбургской государственной медицинской академии. На современном этапе развития дисциплины «анато-

мия человека» большее внимание уделяется не описательному, а системному взгляду на предмет преподавания. Это находит отражение в формировании клинической направленности обучения студентов, позволяющей использовать обширный объем описательных знаний в практике [3]. Системный взгляд на методику преподавания предмета успешно применяется на кафедре анатомии человека. Интеллектуальный потенциал кафедры позволяет сочетать научно-исследовательскую деятельность с внедрением и совершенствованием методик преподавания с использованием компьютерной техники. Кафедра анатомии человека Оренбургской государственной медицинской академии имеет свое основное научное направление, связанное с изучением фетальной анатомии и особенностей морфогенеза, органогенеза в разные периоды пренатального развития человека. Область научных интересов сотрудников кафедры анатомии человека актуальна и востребована в практическом здравоохранении. Это обусловлено, во-первых, развитием современных методов прижизненной визуализации внутриутробного состояния плода, что позволяет получить довольно обширный материал нормы и патологии для выполнения исследований. В-вторых, выполнение секционных исследований на плодном материале получило положительное решение локального этического комитета Оренбургской государственной медицинской академии и при наличии обширной коллекции этого материала на кафедре технически оно легко выполнимо. В-третьих, перспективы исследования и полученные результаты являются серьезной фундаментальной основой для разработки инновационного направления в медицине – фетальная хирургия [2]. Кроме того, анализируя существующую отечественную и зарубежную литературы, мы должны, к сожалению, отметить, что приоритет в этих исследованиях принадлежит не отечественным ученым. Первое успешное внутриутробное вмешательство – внутриперитонеальное переливание крови при эритробластозе плода было выполнено за границей в 1961 году, наиболее значимые исследования по этим вопросам, также проведены в Калифорнийском университете [1]. Анатомическое обоснование подобных вмешательств на сегодня практически отсутствует. Коллектив кафедры анатомии человека считает своим долгом внедрять в процесс обучения студентов на 1-2 курсе, в рамках работы в студенческом научном кружке, а также на этапе постдипломного образования результаты исследований, полученные сотрудниками при работе над диссертациями. Первый этап внедрения осуществляется в рамках стандартного учебного процесса – практических занятий, лекций, внеаудиторной самостоятельной работы. В рамках лекционного процесса мультимедийные презентации по онтогенезу и анатомо-функциональной характеристике различных органов и систем готовятся с использованием макропрепаратов, гистотопограмм и другого фотоматериала, полученного исследователями. Наиболее востребованными эти сведения являются при проведении практических занятий со студентами педиатрического факультета. Для будущих педиатров современные представления о топографо-анатомической характеристике органов и систем на этапах пренатального онтогенеза являются профильной информацией. Достоинством является шаговая доступность и убедительная наглядность материала. При организации внеаудиторной самостоятельной работы для всех желающих студентов созданы условия для получения не только теоретических, но и практических навыков работы с секционным материалом, этике и азам научных исследований, изготовления музейных препаратов нормы и различных аномалий внутриутробного развития. Последний аспект несет мощное воспитательное воздействие на студентов младших курсов. Демонстрация пороков развития всегда сопровождается информацией об их этиологии. Второй этап внедрения – организация студенческой научной работы в студенческом кружке кафедры анатомии человека. Особой популярностью у студентов пользуются монотематические конференции и совместные заседания кафедрального кружка с СНК клинических кафедр, ведущими специалистами здравоохранения. На подобных мероприятиях обосновывается, что фундаментальная наука никогда не существует сама по себе, а призвана обеспечить потребности клинической медицины. Третий этап внедрения – это работа со студентами старших курсов в рамках проведения элективных циклов. Элективные курсы рассматриваются как новый элемент учебного плана, дополняющие содержание профиля. Практически весь цикл лекций был подготовлен по результатам научных исследований сотрудников кафедры, презентации сделаны на основе иллюстративного материала этих работ, практическая часть занятий была обеспечена препаратами, изготовленными соискателями, докторантами, аспирантами кафедры. Интерес к данному курсу был неподдельным. На наш взгляд при организации такой формы работы мы получили возможность оценить «выживаемость» знаний по предмету и выйти за рамки общепринятого учебного процесса, который ориентирован на всех и не несет в себе дифференцированного подхода к студентам, проявляющим особый интерес к предмету.

Выводы. Сотрудники кафедры анатомии человека в своей работе пытаются сочетать учебную и научную деятельность, в соответствии с целевыми установками образовательного процесса, который определен как «…процесс единства и взаимосвязи воспитания и обучения, характеризующийся совместной деятельностью, сотрудничеством и сотворчеством его субъектов…» [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусева О.И. Современные представления о внутриутробной хирургии // Педиатрия. – 2001. – № 9. – С. 227.
2. Железнов Л.М. Фетальная топографическая анатомия – прикладное и теоретическое значение // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 51.
3. Каган И.И. Среди проблем клинической анатомии и оперативной хирургии. – СПб.: Эскулап, 2003. – 148 с.

4. Об образовании. Закон Российской Федерации от 10.07.1992 № 3266 (с внесенными изменениями и редакцией).
5. Федеральный закон Российской Федерации от 03.06.2011 № 121 «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «Об образовании».
6. Приказ Министерства образования и науки РФ от 08.11.2010 № 1118 «Об утверждении и введении в действие Федерального Государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060101 лечебное дело (квалификация (степень) «специалист»)».
7. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Гребенюк Т.Б. Дидактика медицинского образования. Современные подходы к обучению. – СПб., 2007. – 89 с.

Железнов Лев Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел. (3532) 77-61-03, e-mail: mis8282@mail.ru

Луцай Елена Дмитриевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел. (3532) 77-61-03, e-mail: mis8282@mail.ru

Лященко Дина Наилевна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии ГБОУ ВПО Оренбургской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России, Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6, тел. (3532) 77-93-86, e-mail: serglyaschenko@mail.ru

Вепринцева Ольга Тихоновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел. (3532) 77-61-03

Попова Рафида Анваровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел. (3532) 77-61-03, e-mail: mis8282@mail.ru

УДК 378.14.015.62
© Н.Т. Карягина, Г.М. Абдуллина, Э.Ф. Аглетдинов, Ф.Х. Камилов, 2011

Н.Т. Карягина, Г.М. Абдуллина, Э.Ф. Аглетдинов, Ф.Х. Камилов

ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Уфа

В статье рассматриваются современные подходы к организации самостоятельной работы студентов (СРС), реализуемые на кафедре биологической химии.
***Ключевые слова**: обучение, студенты.*

N.T. Karyagina, G.M. Abdullina, E.F. Agletdinov, F.H. Kamilov

APPROACHES TO THE ORGANIZATION OF INDEPENDENT STUDENT WORK AT THE DEPARTMENT OF BIOLOGICAL CHEMISTRY OF BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY

In the paper approaches to organizing independent student work in medical education are depicted.
***Keywords**: teaching, students.*

Большой поток научной, теоретической и практической информации требует от врачей постоянного профессионального роста, поэтому в подготовке будущего специалиста-медика особое значение приобретает его способность к систематической самостоятельной работе. Самостоятельная работа студента (СРС) способствует развитию мотивации, вырабатывает потребность самостоятельно получать знания, формирует умения и привычку размышлять над содержанием осваиваемой дисциплины и ее профессиональными задачами. Поэтому учебный процесс в высшей медицинской школе должен быть подчинен не столько задаче информационного насыщения, сколько формированию продуктивного мышления, развитию интеллектуального потенциала. В связи с этим, для достижения высокого уровня научно-практической подготовки студентов-медиков, необходимо решить две главные проблемы – обеспечить возможность получения студентами глубоких фундаментальных знаний и изменить подходы к организации СРС. Одной из основополагающих дисциплин медицинского образования является биологическая химия. Сложность изучения биохимии заключается в огромном объеме

специализированной информации, который постоянно пополняется и обновляется, что приводит к трансформации научных представлений.

Цель. Оптимизировать подходы к организации самостоятельной работы студентов на кафедре биологической химии Башкирского государственного медицинского университета.

Материалы и методы. На кафедре биологической химии Башкирского государственного медицинского университета самостоятельная работа студентов реализуется по двум общепринятым формам – внеаудиторной и аудиторной [1]. Традиционная внеаудиторная работа студентов включает подготовку к семинарским и лабораторным занятиям, тестовому контролю, коллоквиуму, контрольной работе, подготовку докладов, рефератов. Аудиторная работа предусматривает работу с таблицами, схемами, выполнение лабораторных работ, учебно-исследовательскую работу студентов (УИРС), решение тестовых заданий, ситуационных задач. Основным методическим обеспечением СРС являются изданные за последние два года руководства к самостоятельной работе студентов по всем клиническим специальностям, получившие федеральный гриф УМО. Значимое место в пособиях имеют вопросы и упражнения, рассматриваемые на занятии, образцы тестов контроля усвоения темы и ситуационные задачи, позволяющие систематически осуществлять самостоятельный контроль усвоения учебного материала. Порядок изложения заданий способствует логическому анализу и восприятию учебного материала. Для проведения самопроверки студентам представлены эталоны ответов к тестам и ситуационным задачам. В пособии также предложены темы реферативных сообщений по каждому модулю, описана техника выполнения лабораторных работ.

Результаты. По завершению каждого модуля предмета предусмотрено проведение итогового контроля знаний с помощью компьютерного тестирования, путем написания контрольного задания или коллоквиума – собеседования преподавателя с каждым студентом индивидуально. Это позволяет определить степень и качество усвоения студентами учебного материала, а также выработать у будущего специалиста осмысления связи между фактическими данными, полученными в результате проведения лабораторных работ и установившимися теоретическими положениями. Достижению целей обучения способствует и УИРС, выполнение которой требует креативности, умения анализировать, интерпретировать и оформлять полученные результаты. Поставленная перед студентом учебно-исследовательская задача позволяет ему реализовать себя как субъект учения и служит «мостиком» к научной работе [1, 2]. Научно-исследовательская работа студентов (НИРС) является важнейшей составляющей учебно-воспитательного процесса в вузе. Основным компонентом НИРС, выполняемой во внеучебное время, на нашей кафедре является студенческий научный кружок, формы работы которого разнообразны – реферирование и аннотирование отечественной и зарубежной литературы, непосредственное осуществление исследовательской работы в рамках научных тематик кафедры, участие в олимпиадах и конкурсах, представление материалов научных исследований в виде докладов, тезисов и статей. Кроме вышеизложенных широко применяемых форм и методов СРС на занятиях используются новые средства активизации познавательной деятельности студентов, способствующих повышению интереса, активности самостоятельности будущих врачей в усвоении знаний, формировании умений и навыков, применении их в дальнейшем на практике. Так, с целью обеспечения личностно-ориентированного образования и внедрения в обучения поисковых, проблемных технологий на кафедре ведется работа по активному привлечению студентов к созданию банка тестовых заданий и ситуационных задач, построению логико-смысловых моделей, проводятся занятия в форме конференций, деловых игр.

По результатам проведенного анкетирования студенты признают активные формы обучения, такие как разработка ситуационных вопросов, тестовых заданий, решение ситуационных задач, наиболее сложными и интересными по сравнению с традиционными формами – изучением материалов учебников и лекций [2].

Заключение. Перспективное направление, характеризующее новую форму самостоятельной работы, связано с внедрением в учебный процесс информационных технологий. Актуальной становится самостоятельная работа с обучающими программами, с тестовыми заданиями, с информационными базами данных. На сайте кафедры размещены все элементы учебно-методического комплекса дисциплины биохимия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артюхина А.И. Профессионально-личностное развитие студентов в образовательной среде медицинского вуза. – Волгоград, 2006. – 122 с.
2. Карягина Н.Т., Камилов Ф.Х. Активное обучение в реализации компетентностного подхода при преподавании биохимии в медицинском вузе // «Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии» Российская конференция, посвященная 80-летию со дня рождения Р.И. Лифшица. – Челябинск, 2009. – С. 285-287.

Карягина Наталья Тимофеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Абдуллина Гульнара Мирсаевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

Аглетдинов Эдгар Феликсович, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60.

Камилов Феликс Хусаинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел. (3472) 72-11-60, e-mail: bgmy-ufa@ya.ru

УДК 616-053.5 (470.46)
© В.Г. Сердюков, И.С. Елизарова, А.А. Антонова, Г.Л. Шендо, В.Р. Рябикин, 2011

В.Г. Сердюков, И.С. Елизарова, А.А. Антонова, Г.Л. Шендо, В.Р. Рябикин

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В АСТРАХАНИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Определена динамика распространенности нарушений в состоянии здоровья у детей дошкольного и младшего школьного возраста в течение 5 лет.
***Ключевые слова**: педиатрия, здоровье, динамика.*

V.G. Serdyukov, I.S. Yelizarova, A.A. Antonova, G.L. Shendo, V.R. Ryabikin

ASTRAKHAN PRIMARY SCHOOL AGE CHILDREN HEALTH CHANGES

Prevalence of health disturbances in children of pre-school and junior school age within 5 years is defined.
***Key words**: pediatrics, health, dynamics.*

Целостный подход к концепции «здоровых школ» подразумевает анализ и понимание совокупности потребностей школьной жизни, в том числе и того, что определяется как «программа» формирования норм и ценностей. Школа рассматривается как часть общества, поэтому применяемые здоровьесберегающие технологии должны учитывать все аспекты и потребности конкретного учебного заведения и в то же время должны быть универсальными, отражающими потребности образования в XXI веке. В здоровьесберегающем образовательном процессе найти единые и всеобъемлющие критерии оценки очень трудно. В последнее десятилетия наблюдается снижение потенциала здоровья школьников, в связи с чем особую актуальность приобретает изучение здоровья детей перед поступлением в школу и в конце первого года обучения [1, 2, 3, 4].

Цель. Изучить динамику распространенности нарушений в состоянии здоровья у детей дошкольного и школьного возраста в течение 5 лет (2005-2009 гг.).

Материалы и методы. Исследование проведено путем логического и статистического анализа годовых отчетов школьных и дошкольных учреждений г. Астрахани за 2005-2009 календарные годы. В общей сложности исследовано 45043 детей.

Результаты. В 2005 году перед поступлением в школу осмотрено 4967 детей, из них выявлено: с понижением остроты зрения – 107, со сколиозом – 49, с нарушениями осанки – 81. В конце первого года обучения осмотрено 4938, из них с понижением остроты зрения – 207, со сколиозом – 61, с нарушениями осанки – 73. В 2006 году перед поступлением в школу осмотрено 4581 детей, из них выявлено: с понижением остроты зрения – 91, со сколиозом – 39, с нарушениями осанки – 103. В конце первого года обучения осмотрено 4930, из них с понижением остроты зрения – 95, со сколиозом – 57, с нарушениями осанки – 123. В 2007 году перед поступлением в школу осмотрено 4927 детей, из них выявлено: с понижением остроты зрения – 84, со сколиозом – 23, с нарушениями осанки – 78. В конце первого года обучения осмотрено 4767, из них с понижением остроты зрения – 117, со сколиозом – 57, с нарушениями осанки – 117. В 2008 году перед поступлением в школу осмотрено 5244 детей, из них выявлено при осмотрах: с понижением остроты зрения – 76, со сколиозом – 38, с нарушениями осанки – 63. В конце первого года обучения осмотрено 5045, из них с понижением остроты зрения – 123, со сколиозом – 69, с нарушениями осанки – 77. В 2009 году перед поступлением в школу осмотрено 6166 детей, из них выявлено при осмотрах: с понижением остроты зрения – 99, со сколиозом – 62, с нарушениями осанки – 82. В конце первого года обучения осмотрено 5637, из них с понижением остроты зрения – 148, со сколиозом – 80, с нарушениями осанки – 115.

Выводы. В последние годы отмечена тенденция к нарушению зрения у школьников уже в первые годы обучения ($p<0,05$), причиной является ряд факторов – организация учебного процесса, медико-социальные и другие, непосредственно связанные с участием и напряжением зрительного анализатора. Не меньшего внимания заслуживают нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата – нарушение осанки, сколиоз и другие

заболевания ($p<0,05$). Полученные данные позволяют разработать превентивные мероприятия по своевременной коррекции прогрессирующих заболеваний детей младшего дошкольного и школьного возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Г.А. Изучение здоровья детей и подростков по данным повозрастной обращаемости за медицинской помощью // Материалы II Конгресса Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья с международным участием. – М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2010. – С. 56-60.
2. Бабенкова Е.А. Мониторинг здоровья учащихся и технологии оздоровления в образовательных учреждениях // Материалы II Конгресса Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья с международным участием. – М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2010. – С. 74-76.
3. Денисова Н.Б., Полякова А.Н. Факторы риска нарушений опорно-двигательного аппарата у школьников в процессе обучения // Материалы II Конгресса Российского общества школьной и университетской медицины и здоровья с международным участием. – М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2010. – С. 177-180.
4. Номограммы центильных полей для оценки показателей физического развития детей / под ред. Ю.Г. Яковлева – Астрахань: АГМА. – 1990. – 94 с.

Сердюков Василий Гаврилович, доктор биологических наук, профессор кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Елизарова Ирина Сергеевна, врач-педиатр ГУЗ «Областная психиатрическая больница» Россия, 414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, 15, тел. (8512) 49-13-50

Антонова Алена Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Шендо Геннадий Леонидович, главный врач ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кирова, 89, тел. (8512) 34-14-94

Рябикин Виктор Ростиславович, заместитель главного врача ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кирова, 89, тел. (8512) 34-14-94

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 направлении статьи в редакцию «Астраханского медицинского журнала» авторам необходимо строго соблюдать следующие правила.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа (2 экз.).

2. Рукопись должна быть представлена в 3-х экземплярах, а также на электронном носителе (на каждую статью – отдельный CD). Текст печатается в формате А4 через 2 интервала (шрифт Times New Roman 12) с шириной полей 2 см.

3. На первой странице одного экземпляра рукописи должны быть 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 выходные данные: 1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края); 2) инициалы и фамилия автора; 3) название работы (заглавие статьи должно быть сформулировано кратко, но без сокращений); 4) название учреждения, 5) город; 6) страна.

5. После название учреждения предоставляется резюме (8-10 строк), ключевые слова (от 3 до 6), а также инициалы и фамилия автора, название работы, резюме и ключевые слова, переведенные на английский язык.

6. После основного текста статьи должен следовать список литературы и сведения о каждом авторе: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного телефона, факса.

7. Материал оригинальных работ должен включать разделы: введение, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение, список литературы. Объем оригинальных статей не должен превышать 6 страниц, а объем обзорных статей – 10 страниц, включая таблицы, рисунки и список цитируемой литературы (до 12 названий – для оригинальных работ и до 25 названий – для обзоров).

8. 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.

9. В статье должно быть 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 – через 1 интервал, шрифт Times New Roman 10. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения. Формулы набирать с помощью «Microsoft Equation».

10. Список литературы приводится в алфавитном порядке, сначала отечественные авторы, а затем – иностранные (в транскрипции оригинала), со сплошной нумерацией. Для статей в списке необходимо указывать фамилию и инициалы автора (если авторов несколько, то первых 3-х авторов), название статьи, название журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг – автор (если авторов несколько, то первых 3-х авторов) и название книги по титульному листу, город издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) – автора, название диссертации (автореферата), дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук, город, год, страницы.

Библиография оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Библиография печатается через 1 интервал (шрифт Times New Roman 10, словосочетание «Список литературы» – шрифт Times New Roman 10, жирный). В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например [1] или [2, 4, 22].

Примеры оформления литературы.

1. Алешкин В.А., Гостищев В.К., Афанасьев С.С. [и др.]. Способ профилактики нозокомиального перитонита: пат. 2333005 Рос. Федерации. № 2006144767/14; заявл. 18.12.06; опубл. 10.09.08. – 5 с.
2. Аронов Д.А., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.
3. Блэйк П.Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278-286.
4. Иванов В.И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности: автореф. дис. … канд. биол. наук. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. [и др.]. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, В.В. Поспеловой. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson D.W., Forman C., Vesey D.A. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306-312.

11. Статья должна быть тщательно выверена автором.

12. Представление в редакцию для публикации работ уже опубликованных или отправленных в другие издания, не допускается.

13. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение присланных рукописей.

14. Статьи, получившие отрицательное заключение рецензента в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

15. Статьи, оформленные с нарушением изложенных правил, редакцией не принимаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121,
«Астраханский медицинский журнал», редакция