

АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 8
№ 3

АСТРАХАНЬ – 2013

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

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 8
№ 3

ASTRAKHAN – 2013

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2013

Том 8

№ 3

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор

Заместители главного редактора

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. ЗУРНАДЖЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор

Б.Т. КУРТУСУНОВ – доктор медицинских наук, доцент

В.М. ПИСАРЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Канада)

А.Г. СЕРДЮКОВ – доктор медицинских наук, профессор

Д.А. ТЕПЛАЙ – 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.А. БАБАК – доктор медицинских наук (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

Б.С. БЕЛОВ – доктор медицинских наук (Москва)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

Н.Н. КАЛАДЗЕ – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

О.В. КАЛМИН – доктор медицинских наук, профессор (Пенза)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

А.А. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

В.М. ЧУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Ижевск)

В.Н. ШВАЛЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Казань)

Ю.Г. ШВАРЦ – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС 77-26040 от 10 ноября 2006 г.

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство «ГБОУ ВПО АГМА», 2013

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

2013

Volume 8

№ 3

The Editorial board

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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 – Doctor of Medical Sciences, Reader

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

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

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

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

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

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

R.R. BEKTAIEVA – 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 (Moscow)

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)

Responsible secretary – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS 77 – 26040 on November 10, 2006

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

© Publisher “SBEI HPE ASMA”, 2013

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” are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, В.В. Матюхин, И.Н. Климович, А.М. Карсанов

Патогенез синдрома эндогенной интоксикации
при острой кишечной непроходимости.....8

Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, А.Р. Абжалилова,

О.Г. Тишкова, Ю.Ю. Уханова

Диагностическое значение менструальных выделений
при гинекологической патологии.....12

А.В. Зурнаджъянц

Оптимизация диагностики и ведение больных с пищеводом Баррета.....17

С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов

Гиперчувствительность замедленного типа, диагностическое и прогностическое
значение показателей миграционной активности лейкоцитов.....20

И.В. Кладова, В.Н. Кивва, И.В. Черникова, Д.Ш. Дубина,

Н.Б. Страхова, Т.П. Белобородова, А.С. Айрапетова

Неврологические аспекты уремии (история вопроса).....25

Е.В. Сосиновская, Н.С. Черкасов, Ж.М. Цоцонава

Актуальность применения метода изучения вариабельности сердечного ритма у детей.....31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов

Динамика дегидрогеназной активности иммунокомпетентных клеток
у больных хроническим вирусным гепатитом С минимальной степени активности
в зависимости от гендерных особенностей.....36

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

Функциональные, генетические и биохимические маркеры
состояния сосудистого эндотелия при гипертонической болезни.....40

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

Некоторые патогенетические аспекты сочетания хронической обструктивной
болезни легких и ишемической болезни сердца.....44

Г.О. Бяшимов, А.Н. Кивва

Морфометрическая характеристика состояния слизистой оболочки желудка
после экспериментальной ваготомии.....47

О.Б. Гордеева

Современные подходы к диагностике анемии, развивающейся
при хронических воспалительных заболеваниях у детей.....51

В.И. Журавлев, Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова

Разработка технологии получения
диагностической тест-системы к вирусу «Астрахань-12».....54

С.А. Красовский, Д.Ф. Сергиенко, А.А. Степанова, Н.В. Петрова

Гено-фенотипические взаимосвязи у взрослых больных муковисцидозом.....57

П.В. Логинов, А.А. Николаев

Биохимические маркеры окислительного стресса в системе гипоталамус-гипофиз-семенники.....62

Ю.Н. Майборода, А.А. Саркисов, Э.В. Урясьева

Цитохимический мониторинг нейтрофильных гранулоцитов периферической крови
у больных пародонтитом на фоне хронического риносинусита.....69

О.В. Петрова, А.П. Мотрева, Д.Г. Тарасов

Дооперационные уровни аминотерминального промозгового
натрийуретического пептида у кардиохирургических больных.....74

О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, А.Х. Ахминеева,

Л.П. Воронина, В.А. Полунина

Зависимость нарушений микрососудистой реактивности
от степени тяжести и фазы бронхиальной астмы.....79

И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.Н. Полунин Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой.....	83
Л.В. Степанян, С.П. Синчихин Особенности механизмов иммунитета и системы гемостаза при неразвивающейся беременности.....	86
Н.С. Федоровская, Д.А. Дьяконов, Н.А. Федоровская Особенности Т-клеточного состава в селезенке при апластической анемии.....	90
Е.Н. Чернышева, Т.Н. Панова Изучение роли эндогенных и экзогенных факторов в развитии преждевременного старения при метаболическом синдроме в зависимости от степени ожирения.....	93
В.Ю. Шур, Н.Н. Тризно Адаптивное значение серотонинергической модуляции клеточных метаболических процессов.....	97
ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ	
Е.А. Ацель Оценка качества медицинской помощи в период модернизации здравоохранения.....	104
Н.И. Болотникова, И.Ю. Болотников Оказание медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях на догоспитальном этапе в Астраханской области.....	108
К.А. Егуазарян, Д.А. Магдиев, Л.Ж. Аттаева Проблемы лечения и реабилитации больных с повреждениями и заболеваниями кисти.....	110
Н.И. Зрячкин, Т.В. Елизарова О необходимости создания региональных стандартов физического развития детей раннего возраста	117
О.Ю. Космачева, Н.Н. Курьянова Особенности организации работы военно-врачебной комиссии.....	121
Ю.Е. Лыгина Исследование показателей стоматологической заболеваемости у детей по Астраханской области.....	123
Р.И. Нургалиев, Г.Р. Нураденова, И.И. Мороз Формирование административно-общественного модуля в структуре единой трехуровневой системы перинатальной помощи в Астраханской области.....	127
Е.Н. Стрельцова, Н.А. Степанова, Д.А. Курамшин, Е.Б. Вирина Приверженность к лечению у впервые выявленных больных туберкулезом легких.....	130
А.А. Сувернева, О.Б. Мамиев Перинатальная смертность: динамика, структура, тенденции, причины.....	133
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
И.З. Китиашвили, Н.В. Костенко, Р.Р. Мухамеджанов Современные аспекты коррекции нутритивного статуса пациентов с острым панкреатитом.....	136
А.А. Полунин, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, А.И. Полунин Состояние базального кровотока у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом.....	140
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	144

CONTENT

SCIENTIFIC REVIEWS

V.A. Golbrihe, S.S. Maskin, V.V. Matyuhin, I.N. Klimovich, A.M. Karsanov The pathogenesis of endogene intoxication syndrome in acute intestinal obstruction.....	8
L.V. Dikareva, E.G. Shvarev, A.R. Abzhalilova, O.G. Tishkova, Yu.Yu. Ukhanova The diagnostic value of menstrual discharge in the gynecological diseases.....	12
A.V. Zurnadzhlyants The optimization of diagnosis and management of patients with Barrett's esophagus.....	17
S.F. Karpenko, H.M. Galimzyanov The slow type of hypersensitivity, the diagnostic and prognostic value of indicators of leukocyte migration activity.....	20
I.V. Kladova, V.N. Kivva, I.V. Chernikova, D.Sh. Dubina, N.B. Strahova, T.P. Beloborodova, A.S. Airapetova The neurological aspects of uremia (history of question).....	25
E.V. Sosinovskaya, N.S. Cherkasov, J.M. Tsotsonava The actuality of method usage in study the variability of heart in children.....	31

ORIGINAL INVESTIGATIONS

A.A. Alieva, H.M. Galimzyanov The dynamics of dehydrogenase activity of immune cells in patients with chronic viral hepatitis C with minimal degree of activity from gender features.....	36
A.H. Akhmineeva, O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova The functional, genetic and biochemical markers of the state of the vascular endothelium in hypertensive disease.....	40
A.H. Akhmineeva, O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova Some pathogenetic aspects of the chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease combination.....	44
G.O. Byashimov, A.N. Kivva Morphometric characteristic of stomach mucous membrane condition after experimental vagotomy.....	47
O.B. Gordeeva The modern approaches to diagnostics of the anemia, developed in chronic inflammatory diseases in children.....	51
V.I. Zhuravlev, G.A. Hurchenko, O.G. Kimirilova The working-out of technology in receiving the diagnostic test-system to virus «Astrakhan-12».....	54
S.A. Krasovskiy, D.F. Sergienko, A.A. Stepanova, N.V. Petrova Geno-phenotype relationship in adult patients with cystic fibrosis.....	57
P.V. Loginov, A.A. Nikolaev The biochemical markers of oxidative stress in the system of hypothalamus-pituitary-testes.....	62
Yu.N. Mayboroda, A.A. Sarkisov, E.V. Uryasieva The cytochemical monitoring of peripheral blood neutrophilic granulocytes in patients with chronic parodontitis on the background of rhinosinusitis.....	69
O.V. Petrova, A.P. Motreva, D.G. Tarasov Preoperative level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cardiosurgical patients	74
O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova, A.H. Akhmineeva, L.P. Voronina, V.A. Polunina The dependence of disruption of microvascular reactivity on severity and phase of bronchial asthma.....	79

I.V. Sevostyanova, L.P. Voronina, E.A. Polunina, I.N. Polunin The influence of polymorphism gene of endothelial synthase of nitrogen oxide on the status of vascular endothelium of patients with bronchial asthma.....	83
L.V. Stepanyan, S.P. Sinchikhin The features of the mechanism of immunity and hemostasis in missed pregnancy.....	86
N.S. Fedorovskaya, D.A. Dyakonov, N.A. Fedorovskaya The peculiarities of T-cellular state in the spleen in aplastic anemia.....	90
E.N. Chernysheva, T.N. Panova Study of the role of exogenic and endogenic factors on the senilism development of patients with metabolic syndrome depending on the degree of obesity.....	93
V.Ya. Shur, N.N. Trizno The adaptive significance of serotonergic modulation of cell metabolic processes.....	97
HEALTH PROTECTION ORGANIZATION	
E.A. Atsel The estimation of medical help quality in the period of health protection modernization.....	104
N.I. Bolotnikova, I.Yu. Bolotnikov The rendering of medical help to victims in transport accidents at the pre-hospital stage in the Astrakhanian region.....	108
K.A. Egiazaryan, D.A. Magdiev, L.ZH. Attaeva The problems of treatment and rehabilitation of patients with damages and diseases of hand	110
N.I. Zryachkin, T.V. Elizarova About the necessity of for regional standards of physical development of young children in the early age.....	117
O.Yu. Kosmacheva, N.N. Kuryanova The analyzis of work organization in the military-medical commission.....	121
Yu.E. Lygina The study of data of stomatologic morbidity of children in the Astrakhanian region.....	123
R.I. Nurgaliev, G.R. Nuradenova, I.I. Moroz The formation of administrative-social module in the structure of united three-level system of perinatal care in the Astrakhanian region.....	127
E.N. Streltsova, N.A. Stepanova, D.A. Kuramshin, E.B. Virina The adherence to treatment in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis.....	130
A.A. Suverneva, O.B. Mamiev The perinatal mortality: dynamics, structure, tendencies, causes.....	133
AID TO PRACTICAL DOCTOR	
I.Z. Kitiashvili, N.V. Kostenko, R.R. Muhamedzhanov The contemporary issues of nutritional therapy status of patients with acute pancreatitis.....	136
A.A. Polunin, V.M. Miroshnikov, L.P. Voronina, A.I. Polunin The condition of basal blood flow in patients with chronic congestive and bacterial prostatitis.....	140
THE RULES OF ARTICLES` FORMATION	144

В.А. Гольбрайх, С.С. Маскин, В.В. Матюхин, И.Н. Климович, А.М. Карсанов

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Представлены данные о структуре бактериального эндотоксикоза при острой кишечной непроходимости. Определены понятия: «синдром эндогенной интоксикации», «эндотоксемия», «бактериальный эндотоксикоз». Описаны основные компоненты эндотоксикоза. Показаны факторы патогенеза острой кишечной непроходимости, влияющие на развитие бактериального эндотоксикоза. Доказана ведущая роль тонкого кишечника как основного источника эндогенной интоксикации. Предложены интра- и экстракорпоральные методы коррекции бактериального эндотоксикоза при кишечной непроходимости.

Ключевые слова: *бактериальный эндотоксикоз, острая кишечная непроходимость, кишечный липополисахарид, внутрикишечная детоксикация, экстракорпоральная гемокоррекция.*

V.A. Golbrihe, S.S. Maskin, V.V. Matyuhin, I.N. Klimovich, A.M. Karsanov

THE PATHOGENESIS OF ENDOGENE INTOXICATION SYNDROME IN ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

The information about structure of bacterial endotoxiosis in acute bowel obstruction was submitted. The terms: «syndrome of endogenic intoxication», «endotoxemia», «bacterial endotoxiosis» were determined. The basic components of endotoxiosis were described. The pathogenetic factors of acute bowel obstruction influenced on the development of bacterial endotoxiosis were shown. The main role of small intestine like fundamental source of endogenic intoxication was proved. The intra- and extracorporal methods of bacterial endotoxiosis correction were proposed.

Key words: *bacterial endotoxiosis, acute intestinal obstruction, intestinal lypopolysaccharide, inner intestinal detoxication, extracorporated hemocorrection.*

Основные представления об эндотоксикозе были сформулированы в середине 1980-х гг., когда в экспериментальной патологии и клинической практике утвердилось представление о самостоятельной роли эндогенно образующихся токсинов в развитии многих острых процессов [1, 7]. С этиологических позиций были выделены бактериальные, тканевые и смешанные формы острого эндотоксикоза. Последующее изучение показало, что такое деление в действительности справедливо только для начальной фазы острого эндотоксикоза. С развитием развернутой органопатологии вторичное повреждение органов и тканей липополисахаридами (ЛПС) привносит в бактериальный эндотоксикоз черты эндогенной интоксикации тканевыми субстанциями. И наоборот, интенсивное тканевое разрушение в считанные минуты настолько повреждает кишечный барьер, что эндогенный липополисахарид собственной микрофлоры оказывается в портальном и системном кровотоке [2, 3, 18]. При кишечной непроходимости нарушение барьерной функции кишечной стенки является инициирующим фактором развития эндотоксикоза.

Существует несколько определений понятий: «синдром эндогенной интоксикации» (СЭИ), «эндотоксемия», «бактериальный эндотоксикоз» (БЭТ).

СЭИ – проявление различных патологических состояний, неоднородных по этиологии и тяжести, но обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях продуктов, образующихся в организме (эндотоксинов). Эндотоксемия – накопление эндотоксинов непосредственно в крови. Эндотоксикоз – клиническое проявление эндогенной интоксикации, объединяющей наиболее тяжелые случаи критических состояний с выраженными реакциями катаболизма, нарушением и прекращением функционирования систем естественной детоксикации [1], интенсивным воздействием на системы защиты организма чужеродных в антигенном отношении веществ [14].

И.А. Ерюхин и соавторы (2003) выделяют основные компоненты эндотоксикоза: источник (или источники) СЭИ, биологические барьеры (печень, кишечная стенка, легкие, все виды биологических

мембран, иммунная система), механизмы переноса токсических продуктов к «мишеням» через кровь и лимфу, механизмы депонирования, ингибирования и выведения токсинов и эффекторные биомолекулярные механизмы интоксикации [2].

Эндотоксины – вещества следующих групп: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в аномально высоких концентрациях (лактат, пируват, мочевины, креатинин, билирубин); продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты, карбоновые кислоты); иммунологически чужеродные продукты расщепления пластического материала организма (продукты неограниченного протеолиза, гидролиза гликопротеинов, липопротеидов и фосфолипидов); компоненты и эффекторы регуляторных систем организма в патологических концентрациях (ферменты свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой систем, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, медиаторы воспаления, биогенные амины, нейромедиаторы, продукты перекисного окисления липидов); компоненты полостей организма (фенол, индол, скатол, путресцин, кадаверин); продукты жизнедеятельности нормальной условно-патогенной и патогенной микрофлоры (бактерийные эндо- и экзотоксины, вирусы, простейшие и продукты их жизнедеятельности) [1, 10, 24].

Учет и использование сведений, полученных в экспериментах на животных, для объяснения пато- и морфологических основ токсического процесса у человека является весьма серьезной и сложной проблемой [12]. Однако каскад метаболических и функциональных проявлений и осложнений синдрома системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной недостаточности у человека и основные моменты БЭТ в эксперименте обнаруживают много общего. Моделирование БЭТ можно считать адекватным для воспроизведения эндотоксикоза у человека [8]. Благодаря проведенным комплексным исследованиям стало очевидно, что в условиях экспериментального БЭТ в течение первого часа бактериальные токсины, поражая элементы кишечного барьера, путем активного всасывания проникают в кровеносную и лимфатическую систему. Данные, полученные В.Б. Писаревым и соавторами (2008), свидетельствуют о том, что после попадания в тонкую кишку комплексов липополисахаридов они под действием детергентов распадаются на везикулярные комплексы и путем активного всасывания и пиноцитоза проникают в энтероциты. С этого момента агрессивные свойства ЛПС начинают материализовываться в конкретные морфологические проявления. Они распространяются вдоль эпителиального пласта по ходу кишечника. Наиболее выраженные морфологические изменения выявляются в двенадцатиперстной и тонкой кишке. На протяжении двух часов в эксперименте у животного развиваются выраженные симптомы генерализованной интоксикации. Таким образом, с момента повреждения кишечного барьера и попадания ЛПС в кровеносную и лимфатическую систему в эксперименте развивается сложный патологический процесс – бактериальный эндотоксикоз [8, 11].

Патофизиологическая основа СЭИ при острой кишечной непроходимости (ОКН) – формирование на фоне обезвоживания организма трех источников интоксикации. В проксимальном отделе кишечника формируется внутрикишечный источник интоксикации. Вторым источником интоксикации является стенка кишки, из тканей которой в кровеносное русло поступают лизосомальные ферменты. Быстрое инфицирование экссудата в брюшной полости, развитие гнойного перитонита является третьим источником интоксикации [9, 25].

При ОКН в сроки 3–6 ч начинается прогрессирующее повреждение кишечника, вызванное снижением кровотока по верхней брыжеечной артерии до 53 % от исходного уровня. Проницаемость слизистой при этом увеличивается в 6 раз, значительно возрастает и бактериальная транслокация, нарушается перистальтика кишечника [8, 21, 23]. На сегодняшний момент не вызывает сомнения, что при всех заболеваниях, сопровождающихся срывом проницаемости кишечного барьера, эндотоксемия становится ключевым фактором патогенеза на фоне преимущественно энтерального пути поступления эндотоксинов, гемо- и лимфодинамических нарушений, вторичных очаговых изменений во внутренних органах с развитием гемотканевого блока и полиорганной недостаточности [4]; острых нарушений местного кровообращения; активации местных макрофагов и инфильтрации лейкоцитами; дистрофии и некроза паренхиматозных клеток, несущих в органе максимальную метаболическую нагрузку: печень, легкие и почки [4, 7].

Ведущим пусковым фактором в развитии ОКН многие авторы признают кишечную гипертензию, которая характеризуется резким повышением внутрипросветного давления в тонкой кишке с признаками острого дистрофического поражения энтероцитов, однако без их структурных разрушений [9]. Увеличение давления приводит к резкой гипоксии слизистой оболочки и нарушению барьерных свойств кишечной стенки. Уже через 45 минут после развития ОКН возникают подслизистый отек и ишемические повреждения микроворсин эпителия слизистой оболочки. Потеря клеток эпителия кишки из-за апоптоза может ставить под угрозу целостность кишечной стенки [16, 21]. Разви-

вающийся спазм мезентериального артериального русла с появлением отчетливого артериовенозного шунтирования еще более усугубляет трофические нарушения [25]. Кишечная гипертензия стимулирует транслокацию эндотоксина (бактериального ЛПС) [22]. Этому способствует высвобождение энтерохромаффинными клетками кишечника серотонина в просвет кишки. С первых часов развития ОКН резко нарушается энергетический обмен в стенке тонкой кишки. При обтурационной ОКН в первые часы от начала заболевания за счет потери воды развивается клеточная дегидратация, при поздних стадиях увеличивается потеря электролитов, уменьшается давление интерстициальной жидкости, снижается объем циркулирующей крови (ОЦК) (до 1/6 массы тела), развивается внеклеточная дегидратация с гипергидратацией клеток [13, 17]. Гиповолемические нарушения приводят к появлению гистологических признаков повреждения слизистой оболочки и ухудшению сократимости гладкой мускулатуры кишечника [15], а также активизации свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой систем и воспалительного каскада с выбросом в системный кровоток большого количества цитокинов и медиаторов воспаления [20]. Нарушения кислотно-щелочного баланса носят разнонаправленный характер и могут выражаться в развитии как ацидоза, так и алкалоза [11].

Первоочередным мероприятием в лечении эндотоксикоза должна быть санация источника и предотвращение поступления токсинов из первичного аффекта: радикальное хирургическое вмешательство, включающее в себя адекватную санацию очага, максимально возможное его отграничение и эффективное дренирование [3, 5, 18, 25].

Учитывая ключевую роль «интестинального компонента» СЭИ у больных с ОКН, программа комплексной интенсивной терапии включает в себя: внутрикишечную детоксикацию, нормализацию микрофлоры кишечника, восстановление моторики тонкой кишки, энтеральное питание [6]. Выраженность эндотоксиновой агрессии в определенной степени может быть купирована применением комбинации энтеросорбентов, зубиотиков и гепатопротекторов [2, 19]. Энтеральная интубация позволяет обеспечить адекватную декомпрессию ЖКТ, кишечный лаваж, снизить уровень интоксикации, а также возможность использования энтерального пути введения лекарств, раннего энтерального питания, что приводит к снижению частоты послеоперационных осложнений.

Существующие методы экстракорпоральной гемокоррекции способны выполнить временное протезирование функций важнейших систем организма. Степень бактериального эндотоксикоза определяет стратегию интенсивного лечения. При выраженном БЭТ лечение ОКН проводится по принципам, соответствующим терапии абдоминального сепсиса. Это, прежде всего, гемодинамическая, респираторная и нутритивная поддержка, умеренные дозы кортикостероидов, 1–2 антикоагулянта в зависимости от тяжести сепсиса, назоинтестинальное дренирование и лаваж тонкой кишки, заместительная иммунокоррекция и профилактика стрессовых язв желудочно-кишечного тракта [2, 24, 25].

Представленные данные позволяют говорить об определенных успехах в изучении бактериального эндотоксикоза при ОКН. Однако остаются неразрешенными ряд вопросов: каковы характерные особенности СЭИ при различных уровнях ОКН в динамике ее развития; какое влияние оказывают морфофункциональные изменения в кишечнике и нарушения его биоценоза на развитие СЭИ; как изменяются клинико-лабораторные параметры и специфические маркеры токсемии до и после операции, имеется ли между ними корреляция?

Таким образом, знание ключевых моментов патогенеза СЭИ при ОКН, умение прогнозировать его течение, способность выработать адекватные меры по его профилактике и лечению – необходимые условия для улучшения результатов лечения больных с ОКН.

Список литературы

1. Белокуров, Ю. Н. Эндогенная интоксикация при острых хирургических заболеваниях / Ю. Н. Белокуров, В. В. Рыбачков. – Ярославль, 2000. – 284 с.
2. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции : руководство / И. А. Ерюхин; под ред. И. А. Ерюхиной, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.
3. Есипов, Д. В. Коррекция синдрома энтеральной недостаточности при острой кишечной непроходимости : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Есипов. – Оренбург, 2004. – 26 с.
4. Жидовинов, Г. И. Пути улучшения лечения гепаторенального синдрома при острой абдоминальной хирургической патологии / Г. И. Жидовинов, И. Н. Климович, В. В. Матюхин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 1. – С. 43–46.
5. Кулиш, В. А. Хирургическое лечение желчекаменной кишечной непроходимости с применением миниинвазивных технологий / В. А. Кулиш, А. Я. Коровин, Д. С. Лопастейский, Б. В. Ралка // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 6 (129). – С. 87–90.

6. Лаберко, А. А. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните / А. А. Лаберко, Н. А. Кузнецов, Л. С. Аронов и др. // Хирургия. – 2004. – № 9. – С. 25–28.
7. Мишнев, О. Д. Эндотоксикоз в хирургической практике / О. Д. Мишнев, А. И. Щеголев, О. А. Трусков, А. М. Свитнева // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. – 2005. – № 1. – С. 39–40.
8. Писарев, В. Б. Бактериальный эндотоксикоз : взгляд патолога / В. Б. Писарев, Н. В. Богомолова, Н. В. Новочадов. – Волгоград, 2008. – 307 с.
9. Попова, И. С. Механизмы развития эндогенной интоксикации при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости / И. С. Попова // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. – 2005. – № 1. – С. 50–53.
10. Чернов, В. Н. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с острой непроходимостью кишечника / В. Н. Чернов, С. Ю. Евфорицкий, В. М. Женило, В. Г. Ващенко // Новые технологии в хирургии : труды Международного хирургического конгресса (г. Ростов-на-Дону, 5–7 октября 2005 г.). – Ростов-н/Д., 2005. – С. 102.
11. Agarwal, T. Small bowel obstruction / T. Agarwal, M. A. Butt // Emerg Med J. – 2007. Vol. 24, № 5. – P. 368.
12. Assimakopoulos, S. F. Evidans for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice – induced gut barrier dysfunction in rats / S. F. Assimakopoulos, C. E. Vagianos, N. Patsoukis // Acta Physiol. Scand. – 2004. – Vol. 180, № 2. – P. 177–185.
13. Badreldin, R. Disorders of the small bowel / R. Badreldin, T. Bowling // Surgery. – 2005. – Vol. 23, Issue 10, 1. – P. 356–360.
14. Brade, H. Endotoxin in Health and Disease / H. Brade, S. M. Opal, S. N. Vogel, D. C. Morrison. – New-York. : Basel, 1999. – 950 p.
15. Hierholzer, C. Induced nitric oxide promotes intestinal inflammation following hemorrhagic shock / C. Hierholzer, J. C. Kalff, T. R. Billiar et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 2. – P. G225–233.
16. Hotchkiss, R. S. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock / R. S. Hotchkiss, R. E. Schmieg, P. E. Swanson et al. // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28, № 9. – P. 3207–3217.
17. Jackson, A. D. Digestion and absorption / A. D. Jackson, J. McLaughlin // Surgery. – 2006. – Vol. 24, Issue 7, 1. – P. 250–254.
18. Jimenez-Garcia, A. Intestinal wall damage in simple ileus in rabbits : immune-modulator role of somatostatin / A. Jimenez-Garcia, R. Balongo-Garcia, F. F. Alconero et al. // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51, № 58. – P. 1030–1036.
19. de-Jonge, W. J. Postoperative ileus is maintained by intestinal immune infiltrates that activate inhibitory neural pathways in mice / W. J. de-Jonge, R. M. van-den-Wijngaard, F. O. The et al. // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125, № 4. – P. 1137–1147.
20. Kalff, J. C. Intra-abdominal activation of a local inflammatory response within the human muscularis externa during laparotomy / J. C. Kalff, A. Turler, N. T. Schwarz et al. // Ann. Surg. – 2003. – Vol. 237, № 3. – P. 301–315.
21. Mathison, R. The tripeptide feG reduces endotoxin-provoked perturbation of intestinal motility and inflammation / R. Mathison, P. Lo, D. Tan et al. // Neurogastroenterol. Motil. – 2001. – Dec. – Vol. 13, № 6. – P. 599–603.
22. Quirino, I. E. The impact of arginine on bacterial translocation in an intestinal obstruction model in rats / I. E. Quirino, M. I. Correia, V. N. Cardoso // Clinical Nutrition. – 2007. – Vol. 26, № 3. – P. 335–340.
23. Sakaguchi, S. Metabolic aspects of endotoxin as a model of septic shock—approached from oxidative stress / S. Sakaguchi // Yakugaku-Zasshi. – 2004. – Vol. 124, № 2. – P. 69–87.
24. Stein, J. M. Bacterial overgrowth syndrome / J. M. Stein, A. R. Schneider // Z. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 45, № 7. – P. 620–628.
25. Williams, S. B. Small bowel obstruction : conservative vs. surgical management / S. B. Williams, J. Greenspon, H. A. Young, B. A. Orkin // Diseases of the Colon and Rectum. – 2005. – Vol. 48, № 6. – P. 1140–1146.

Гольбрайх Вячеслав Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 58-29-17, e-mail: post@volgmed.ru.

Маскин Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 58-54-51, e-mail: maskins@bk.ru.

Матюхин Виктор Викторович, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 58-29-18, e-mail: victor.matyukhin@gmail.com.

Климович Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 58-29-18, e-mail: klimovichigor1122@yandex.ru.

Карсанов Алан Мухарбекович, кандидат медицинских наук, соискатель кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 58-29-18, e-mail: post@volgmed.ru.

УДК 618.17-008.8

© Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, А.Р. Абжалилова, О.Г. Тишкова, Ю.Ю. Уханова, 2013

Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, А.Р. Абжалилова, О.Г. Тишкова, Ю.Ю. Уханова

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Менструальные выделения – это циклически секретируемая в полость матки, а затем выделяющаяся из нее сложная по структуре и биохимическим показателям биологическая жидкость. Лабораторное исследование менструальных выделений – пока малоизученный, неинвазивный, перспективный способ ранней диагностики заболеваний женских репродуктивных органов. Исследование менструальных выделений позволяет получить интегральную оценку как локального, так и системного гомеостаза при физиологических и патологических процессах гениталий. В статье сделана попытка обобщить представленные в современной литературе данные, относящиеся к рассматриваемой тематике.

Ключевые слова: менструальные выделения, эндометриальный секрет, морфология биологической жидкости, альфа₂-микроглобулин фертильности, карбонильные группы белков, оксидативный стресс, апоптоз, патология репродуктивной системы.

L.V. Dikareva, E.G. Shvarev, A.R. Abzhalilova, O.G. Tishkova, Yu.Yu. Ukhanova

THE DIAGNOSTIC VALUE OF MENSTRUAL DISCHARGE IN THE GYNECOLOGICAL DISEASES

Menstrual discharge is complex in structure and biochemical indicators of biological fluid which is cyclically secreted into the uterine cavity, and then released from its. Laboratory study of menstrual discharge is poorly studied, non-invasive, promising method of early diagnosis of diseases of female reproductive organs. Investigation of menstrual discharge gives an integrated assessment of both local and systemic homeostasis at physiological and pathological processes of the genitals. In this article there is an attempt to summarize the data presented in current literature which relate to the above problem.

Key words: menstrual discharge, endometrial secret, morphology of biological fluid, alpha₂-microglobulin of fertility, carbonyl groups of proteins, oxidative stress, apoptosis, reproductive system.

Менструация (М) – физиологически обусловленное, циклически повторяющееся кровоизлияние из слизистой оболочки полости матки, наблюдаемое у женщин и самок некоторых млекопитающих животных с момента наступления половой зрелости и до конца репродуктивного периода жизни.

Менструации чаще всего начинаются в возрасте 12–14 лет (menarche), устанавливаются сразу или через несколько месяцев, продолжаются 3–5 (реже до 7) дней. Появление первых М в 15 лет и

позже, их болезненность, а также длительный (свыше 5–6 месяцев) срок до установления регулярного менструального цикла (МЦ) позволяет думать о неполноценности системы ее регуляции, что часто наблюдается при инфантилизме и гипоплазии половых органов.

Величина кровопотери во время М обычно не превышает 70,0–80,0 мл. Изменение количества теряемой крови, а также периодичности менструаций могут свидетельствовать о наличии некоторых гинекологических заболеваний.

Нормальный МЦ характеризуется последовательной сменой в эндометрии четырех фаз: десквамации, которая и проявляется менструальным кровотечением, регенерации, пролиферации и секреции.

В первые дни фазы десквамации в составе менструальных выделений (МВ) преобладает слизь, богатая эпителиальными клетками с незначительной примесью крови, содержание которой постепенно увеличивается. К моменту окончания М в выделениях вновь преобладает эндометриальная слизь.

Характерным морфологическим признаком фазы десквамации является наличие в составе МВ спавшихся, пронизанных кровоизлияниями эндометриальных желез звездчатой формы и клубков спиральных артерий. В первый день М в компактном слое среди участков кровоизлияний могут быть еще различимы отдельные группы преддецидуальных клеток и мельчайшие частицы эндометрия, сохраняющие жизнеспособность и способность к имплантации.

Накапливающиеся, а затем вытекающие из полости матки МВ, смешанные с эндометриальным секретом (ЭС), имеющим щелочную среду, как правило, не подвергаются свертыванию и приобретают характерную темную окраску.

Значительный интерес к исследованию МВ отмечен с середины 50-х гг. XX в., когда впервые Н. Kirchoff (1955) опубликовал данные о возможности высевания туберкулезной палочки из указанной биологической жидкости (БЖ) при подозрении на туберкулез гениталий [19]. После усовершенствования этой методики Н. Kirchoff и Н. Kraubig (1964) добились положительных диагностических результатов практически в 97 % наблюдений [20].

Большой интерес для диагностики патологии репродуктивной функции женщин представляют биохимические маркеры МВ. Наиболее изучен среди них α_2 -микроглобулин фертильности (АМГФ), являющийся димерным гликопротеином с молекулярной массой от 42 до 56 кДа. Используя метод иммунодиффузного анализа, Д.Д. Петрунин и соавторами (1976), обнаружили АМГФ в экстрактах тканей секреторного эндометрия и в МВ при овуляторных МЦ. Установлено, что АМГФ синтезируется в эпителии желез эндометрия в лютеиновую фазу, а также в децидуальной ткани плаценты в первом триместре беременности [8].

По уровню содержания АМГФ в МВ Л.В. Посисеева (1991) предложила оценивать функциональное состояние эндометрия. Так, количество АМГФ в МВ женщин с двухфазным МЦ в сотни раз выше, чем в сыворотке периферической крови (СПК) и в норме колеблется от 16 000 до 70 000 нг/мл [10].

Определение уровня АМГФ в МВ может быть одним из способов диагностики особой формы женского бесплодия – привычного невынашивания в ранние сроки от 2 до 4 недель беременности. Эта форма бесплодия, выявление которой требует специальных методов исследования, к сожалению, далеко не всегда объективно оценивается в повседневной клинической практике. В случаях ранних, с субклиническим вариантом течения самопроизвольных аборт концентрация АМГФ в МВ в 50–100 раз превышает концентрацию этого белка в нормальных МВ, достигая 80 000 нг/мл и более [10].

Проведенный Л.В. Посисеевой (1991) анализ связей между особенностями МЦ, функциональными изменениями эндометрия и содержания АМГФ в МВ послужил основой для диагностики неполноценной лютеиновой фазы. Установлено, что уровень АМГФ в МВ в таких случаях снижается и находится в пределах 2 000–12 000 нг/мл [10].

Оценка содержания АМГФ в МВ женщин с нарушенным гормональным статусом, имевших в анамнезе перинатальные потери, показала, что средний уровень АМГФ был в 3 раза ниже, чем в контрольной группе. При проведении корреляционного анализа отмечена прямая связь между количеством АМГФ в МВ, уровнем прогестерона во вторую фазу цикла, лютеинизирующего гормона в овуляторном периоде и обратная зависимость между содержанием АМГФ и уровнем пролактина [10].

Е.Г. Шваревым (1993) показано, что в МВ фертильных женщин, как правило, определялся АМГФ, в отличие от образцов эндометриальных смывов у женщин с гиперплазией эндометрия (ГПЭ) и раком эндометрия [15]. М.А. Володин и соавторы (1991) впервые отметили, что ресинтез АМГФ в ЭС больных раком эндометрия второго патогенетического варианта [2], находящихся в постменопаузе, является ранним маркером чувствительности аденокарциномы к проводимой гормонотерапии [3].

Д.Д. Петруниным (1982) впервые был описан растворимый антиген лейкоцитов-2 (РАЛ-2) [9]. В эндометрии, МВ и слизи цервикального канала РАЛ-2 обнаруживался в небольшом количестве,

причем его показатели не были связаны с фазой МЦ и особенностями функции яичников. Важным свойством РАЛ-2 является его высокая устойчивость к ферментативным воздействиям. Имея высокую резистентность к действию протеолитических ферментов, РАЛ-2 может выполнять свою биологическую функцию в очагах деструкции и воспаления, где концентрируются лизосомальные протеолитические энзимы из лейкоцитов.

Л.В. Посисеева и соавторы (1995) предложили способ диагностики хронического эндометрита на основе определения уровня РАЛ-2 в МВ. Так, содержание РАЛ-2 в МВ равное или превышающее 640 мкг/мл указывало на наличие у обследуемых хронического метроэндометрита [11].

В ряде публикаций приводятся данные об исследовании фибринолитических белков в составе МВ. Так, S.A. Cederholm-Williams и соавторы (1984) изучали содержание фибринолитических белков в МВ и СПК у женщин с нормальной менструальной кровопотерей (до 80 мл) в 1–2 день фазы десквамации. При этом активный плазмин, который замедляет агрегацию тромбоцитов и формирование волокон фибрина, отсутствовал в СПК, тогда как в МВ его концентрация достигала 1,8 ммоль/л. Авторы указывали на отсутствие в МВ α_2 -антиплазмина, который препятствует связыванию плазминогена с фибрином и оказывает антиплазминозное действие; было показано, что в СПК его концентрация не превышала 1 мкмоль (табл. 1) [18].

Таблица 1

Активность фибринолитических белков в менструальных выделениях и сыворотке периферической крови [18]

Показатель	Менструальные выделения	Сыворотка периферической крови
Активный плазмин (ммоль/л)	0,83 ± 0,97	0
Активатор плазминогена (Ед/мл)	1,04	0,15
α_2 -антиплазмин (%)	0	100 ± 20 %

Концентрация α_2 -макроглобулина, участвующего в физиологической регуляции свертывающей системы крови, лизисе сгустка и комплемента, практически не отличалась в МВ и СПК (3,49 и 3,68 ммоль/л, соответственно) [18].

Кроме изучения фибринолитической активности белков, исследователи сравнивали концентрации альбумина, IgG и α_2 -антиплазмина, показатели которых оказались близкими как в МВ, так и в СПК (табл. 2) [18].

Таблица 2

Концентрация белков в менструальных выделениях и сыворотке периферической крови [18]

Показатель	Менструальные выделения		Сыворотка периферической крови	
	г/л	ммоль/л	г/л	ммоль/л
IgG	12,5 ± 2,3	84,5	12,0 ± 2,3	81,1
Альбумин	43,6 ± 11,8	641,0	44,0 ± 8,8	647
Фибриноген	3,71 ± 2,3	10,9	2,25 ± 0,54	6,62
Плазминоген	0,17 ± 0,05	1,88	0,15 ± 0,03	1,67
α_2 -антиплазмин	0,56 ± 0,12	0,81	0,70 ± 0,14	1,0
α_2 -макроглобулин	2,51 ± 0,37	3,49	2,65 ± 0,61	3,68

В немногочисленных работах, посвященных изучению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков при акушерской и гинекологической патологии, объектом исследования чаще всего была СПК. Исследований, касающихся содержания маркеров оксидантного стресса (ОС) в МВ – в БЖ, оттекающей непосредственно от матки, в научной литературе практически нет.

В случае развития ОС не бывает изолированного повреждения белков, липидов, нуклеиновых кислот, так как в биомембранах клеток между ними существует тесное структурно-функциональное взаимодействие [13]. При этом в процесс вовлекается и антиоксидантная система организма, регулирующая ПОЛ и окислительную модификацию белков. Увеличение содержания активных форм кислорода в клетке сопровождается относительным снижением уровня основных ферментных и неферментных компонентов антиоксидантной защиты [1, 7, 13].

В патогенезе как доброкачественных, так и злокачественных новообразований значительное место отводится процессам ПОЛ. Учитывая нестабильность первичных продуктов ПОЛ, объектом исследования чаще являлись вторичные или конечные продукты, в том числе малоновый диальдегид, оказывающий наибольшее повреждающее действие на клетку.

Исследования Л.В. Дикаревой (2009) показали, что патогенетически важным при формировании ГПЭ является состояние ОС, характеризующегося истощением потенциала антиоксидантной за-

щиты, в том числе уровня каталазы и показателя общей антиокислительной активности. У больных миомой матки (ММ) с нормальным строением эндометрия (при медленном темпе роста) уровень каталазы в МВ приближался к аналогичному показателю группы здоровых женщин. В группе больных ММ в сочетании с ГПЭ показатель каталазы в МВ имел отчетливую тенденцию к снижению – $0,7 \pm 0,03$ у.е. ($p < 0,001$) [4].

У больных ММ с нормальным строением эндометрия при сочетании с доброкачественными опухолями яичников величина малонового диальдегида в МВ увеличивалась до $1,7 \pm 0,04$ нмоль, а у больных ММ в сочетании с ГПЭ этот показатель достигал $2,8 \pm 0,08$ нмоль.

Увеличивалось и содержание карбонильных групп белка в МВ больных ММ при сочетании с ГПЭ: от 4,3 до 8,2 нмоль/мг ($5,7 \pm 0,63$ нмоль/мг), что оказалось выше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых женщин [4].

Принципиально новым научным направлением в диагностике является учение В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной о функциональной морфологии БЖ, оценке процессов ее самоорганизации (метод клиновидной дегидратации, Литос-система). В БЖ происходят высокодинамичные изменения молекулярного состава, а также характера взаимодействия различных ее компонентов при физиологических и патологических состояниях, что является основой для диагностики различных заболеваний на самых ранних этапах развития [14].

Для выявления ГПЭ Л.В. Дикаревой и соавторами (2006, 2008) впервые было предложено проведение структурного анализа МВ и ЭС, описано три морфотипа фаций: радиальный, смешанный и трехлучевой. Показано, что патогномичным маркером формирования патологии эндометрия является уменьшение в исследуемом материале площади радиальных при одновременном нарастании площади трехлучевых трещин [5, 6].

Е.Г. Шварев и соавторы (2008, 2011) в сравнительном аспекте изучал при микроскопии структурные особенности фаций МВ больных воспалительными заболеваниями органов малого таза и опухолями яичников. Установлено, что в 38 % случаях у женщин с воспалительными заболеваниями отмечено появление «языковых» структур в периферической зоне фации, в 62 % наблюдений – сочетание «языковых» структур в периферической зоне и трехлучевых трещин в центральной части фации [16]. Увеличение площади трехлучевых трещин указывает на вероятность формирования у пациенток опухолей яичников, что требует проведения углубленного обследования [17].

С.Ю. Сотникова и соавторы (2001) предложила способ диагностики внутреннего эндометриоза путем определения количества CD95+ лимфоцитов в МВ. При этом в МВ женщин определяют относительное количество CD95+ лимфоцитов, а при значениях этого показателя равных 15 % и менее с точностью до 80 % выявлялся внутренний эндометриоз [12].

На сегодняшний день МВ – малоизученная БЖ, несущая большой объем информации о состоянии репродуктивной функции женщин. Использование МВ в диагностике гинекологической патологии позволяет в условиях женской консультации, на малых объемах БЖ, с минимальными материальными затратами и в короткие сроки получить объективную информацию о состоянии женской репродуктивной системы. Неинвазивность и атравматичность способа забора материала, простота его обработки и хранения открывает широкие возможности для проведения скрининговых исследований и диспансеризации пациенток. Умение расшифровывать получаемую информацию – одна из задач современной практической гинекологии.

Список литературы

1. Альдебель, М. М. Окислительные повреждения белков при экспериментальном гломеруло-нефрите / М. М. Альдебель, Н. В. Кириллова // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 73–76.
2. Бохман, Я. В. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия / Я. В. Бохман, В. А. Прянишников, О. Ф. Чепик. – М.: Медицина, 1979. – 272 с.
3. Володин, М. А. Авторское свидетельство 1674407 СССР, А 61 В 5/00 Способ определения гормоночувствительности рака эндометрия / М. А. Володин, Я. В. Бохман, Е.Г. Шварев, Л. А. Костина, Н. Р. Сафронникова, Л. А. Щербакова, С. Я. Максимов. – № 4456465; заявл. 06.07.1988; опубл. 01.05.1991.
4. Дикарева, Л. В. Гиперпластические процессы матки: клинко-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Дикарева. – Волгоград, 2009. – 33 с.
5. Дикарева, Л. В. Пат. 2290639 Рос. Федерация, МПК G 01 №33/48. Способ оценки состояния эндометрия при новообразованиях женских гениталий / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова,

Д. Л. Оводенко : заявитель и патентообладатель Л. В. Дикарева. – № 2005124067/14; заявл. 28.07.2005; опубл. 27.12.2006. Бюл. № 36. – С. 367.

6. Дикарева, Л. В. Пат. 2334987 Рос. Федерация, МПК G 01 N 33/68. Способ диагностики патологии эндометрия у больных миомой матки / Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, Д. Л. Оводенко, И. А. Шрамкова, А. А. Арутюнян; заявитель и патентообладатель Л. В. Дикарева. – № 2007113729/15; заявл. 12.04.2007; опубл. 27.09.2008. Бюл. № 27.

7. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. Жизнь, смерть, созидание и разрушение. Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. – СПб. : Медицинская пресса, 2006. – 394 с.

8. Петрунин, Д. Д. Иммунохимическая идентификация органоспецифического альфа2-глобулина плаценты человека и его содержание в амниотической жидкости / Д. Д. Петрунин, И. М. Грязнова, Ю. А. Петрунина, Ю. С. Татаринцов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – № 7. – С. 803–804.

9. Петрунин, Д. Д. Иммунохимическая идентификация термостабильного альфа-гликопротеина в сыворотках крови при некоторых заболеваниях с патологией иммунной системы / Д. Д. Петрунин, Ю. М. Лопухин, М. Н. Молоденков, Г. А. Олефиренко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. – № 4. – С. 66–68.

10. Посисеева, Л. В. «Новые» плацентарные белки в оценке нормальной и нарушенной репродукции человека : дис. ... д-ра мед. наук / Л. В. Посисеева. – Иваново, 1991. – 326 с.

11. Посисеева, Л. В. Пат. 2108750 Рос. Федерация, МПК⁶ А 61 В 10/00, G 01 N 33/53. Способ диагностики хронического эндометрита / Л. В. Посисеева, Е. Л. Бойко, Н. Ю. Борзова, А. И. Малышкина, Н. В. Шехлова; заявитель и патентообладатель Ивановский НИИ материнства и детства МЗ и МП РФ. – № 95116328/14; заявл. 25.09.1995; опубл. 20.04.1998.

12. Сотникова, Н. Ю. Пат. 2173466 Рос. Федерация. МПК⁷ G 01 N 33/53. Способ диагностики внутреннего эндометриоза / Н. Ю. Сотникова, Т. А. Соловьева, И. К. Богатова, Ю. С. Анциферова, Е. А. Букина : заявитель и патентообладатель Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. – № 99110465/14; заявл.: 17.05.1999; опубл. 10.09.2001.

13. Фролова, М. Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков сыворотки крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике : дис. ... канд. биол. наук / М. Ю. Фролова. – СПб., 2003. – 148 с.

14. Шабалин, В. Н. Морфология биологических жидкостей человека / В. Н. Шабалин, С. Н. Шатохина. – М. : Хризостом, 2001. – 304 с.

15. Шварев, Е. Г. Опухолевые маркеры в диагностике и оценке эффективности гормонотерапии рака эндометрия : дис. ... д-ра мед. наук / Е. Г. Шварев. – СПб., 1993. – 267 с.

16. Шварев, Е. Г. Метод клиновидной дегидратации биологических жидкостей – новый способ диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза / Е. Г. Шварев, Л. В. Дикарева, Ю. С. Засуха, А. К. Аюпова // Актуальные вопросы современной медицины : труды АГМА (посвящено 90-летию АГМА). – 2008. – Т. 37, № 61. – С. 108–109.

17. Шварев, Е. Г. Морфоструктурные и биохимические особенности биологических жидкостей больных опухолями яичников / Е. Г. Шварев, Д. Л. Оводенко, Л. В. Дикарева, О. Е. Зайцева // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 155–159.

18. Cederholm-Williams, S. A. Consumption of fibrinolytic proteins in menstrual fluid from women with normal menstrual blood loss / S. A. Cederholm-Williams, C. P. Rees Margaret, A. C. Turnbull // J. Clin. Pathol. – 1984, – № 37. – P. 879–881.

19. Kirchoff, H. Die Genitaltuberkulose der Frau (Pathogenese, Klinik, Diagnose und Therapie) / H. Kirchoff // Arch. Gynak. – 1955. – № 186. – P. 278.

20. Kirchoff, H. Genitaltuberkulose der Frau einschliesslich Peritoneal tuberculose / H. Kirchoff, H. Kraubig // Handbuch der Tuberkulose. – 1964. – S. 403.

Дикарева Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-661-58-01, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Шварев Евгений Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-281-99-13, e-mail: evguenii-shvarev@rambler.ru.

Абжалилова Аделя Ренатовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-33-22, e-mail: abzhalilova@mail.ru.

Тишкова Ольга Геннадьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-989-683-95-85, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

Уханова Юлия Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-347-50-80, e-mail: yulli20@mail.ru.

УДК 616.329-07-08

© А.В. Зурнаджьянц, 2013

А.В. Зурнаджьянц

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПИЩЕВОДОМ БАРРЕТА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Рассмотрены данные по проблеме осложнений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, в частности, пищевода Баррета. Приведены современные представления эпидемиологии, патогенеза и этиологии данного заболевания, а также принципы лечения в зависимости от стадии заболевания. Анализ литературных данных показал, что проблема пищевода Баррета до настоящего времени полностью не решена, поэтому поиск новых методов ранней диагностики и своевременного лечения является актуальным.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета.*

A.V. Zurnadzhlyants

THE OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BARRETT'S ESOPHAGUS

The were studied literature data on the problem of complications of gastroesophageal reflux disease, particular Barrett's esophagus were studied. The modern representations of epidemiology, pathogenesis and etiology of the disease, the principles of treatment depending on the stage of the disease are given. The analysis of literature data showed that the problem of Barrett's esophagus is not fully solved and so the search for new methods of early diagnostics and proper treatment is actual.

Key words: *gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus.*

В связи с сохраняющимся ростом числа больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) интерес к изучению этой патологии существует до настоящего времени. Клинические симптомы ГЭРБ значительно ухудшают качество жизни пациентов и приводят к развитию рефлюкс-эзофагита, в исходе которого возможно формирование стеноза пищевода, пищевода Баррета и аденокарциномы [6]. Частота выявления ГЭРБ и ее осложнений прогрессивно увеличивается с возрастом и составляет в среднем 20 % случаев в популяции. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что симптомы ГЭРБ имеют 60 % больных старше 65 лет. Аналогичная закономерность наблюдается и в отношении осложнений ГЭРБ, на что указывает увеличение числа хирургических вмешательств у пожилых больных по поводу неэффективности проводимой медикаментозной терапии и прогрессирования заболевания [10].

Особую значимость ГЭРБ приобрела в последние годы, когда на фоне роста заболеваемости аденокарциномой пищевода (6–8 новых случаев на 100 000 населения в год) пристальное внимание было обращено на пищевод Баррета (ПБ) – предраковое состояние, развивающееся у больных ГЭРБ. ПБ характеризуется появлением цилиндрического метаплазированного эпителия в слизистой оболочке дистального отдела пищевода, который повышает риск развития аденокарциномы пищевода.

Необходимость своевременного выявления ПБ служит достаточным обоснованием проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Распространенность ПБ среди лиц с эзофагитом приближается к 8 % с колебаниями в диапазоне от 5 до 30 %. Накаплива-

ются данные об ассоциации инфекции *Helicobacter pylori* с меньшим риском развития аденокарциномы пищевода и пищеводно-желудочного соединения. Аденокарцинома пищевода развивается у 0,5 % больных с ПБ в год при низкой степени дисплазии эпителия, у 6 % в год – при дисплазии высокой степени. Частота аденокарциномы пищевода у пациентов с ПБ возрастает до 800 случаев на 100 000 населения в год. Таким образом, наличие ПБ повышает риск последующего развития аденокарциномы пищевода в десятки раз [8].

Ведущим механизмом развития ГЭРБ, согласно современным представлениям, является недостаточность нижнего пищеводного сфинктера или увеличение числа эпизодов его спонтанного расслабления с забросом в пищевод содержимого нижележащих отделов. Этим механизмом объясняется 60–80 % случаев возникновения болезни. В нормальных условиях pH в нижней трети пищевода равно 6,0. При повышении pH в пищеводе > 7,0 говорят о щелочном или желчном рефлюксе, при снижении pH < 4,0 – о кислом рефлюксе, обусловленном забросом в пищевод содержимого желудка. Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании характерных симптомов и/или инструментальных методов: эзофагогастродуоденоскопии, суточного мониторинга pH пищевода, манометрии нижнего пищеводного сфинктера, рентгенологического исследования пищевода и желудка [11].

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки – один из важнейших методов обследования больных ГЭРБ, позволяющий выявить различные ее стадии, а также сопутствующие поражения. В 2004 г. была предложена эндоскопическая классификация ГЭРБ, согласно которой выделяются следующие стадии этого заболевания:

1 стадия – без патологических изменений слизистой оболочки пищевода (при наличии симптомов ГЭРБ), то есть эндоскопически «негативная» ГЭРБ;

2 стадия – эзофагит (при наличии лишь диффузных изменений слизистой оболочки пищевода);

3 стадия – эрозивный эзофагит;

4 стадия – пептическая язва пищевода (эрозивно-язвенный эзофагит).

Согласно этой классификации, кровотечение, пептическая стриктура пищевода, а также укорочение пищевода, возникшее на фоне прогрессирования ГЭРБ, ПБ и аденокарцинома рассматриваются в качестве осложнений ГЭРБ [3].

В России последнее время вновь отмечается интерес к эндоскопической хромоэндоскопии (хромоэндоскопии), особенно к ее применению при ПБ – одной из основных причин возникновения аденокарциномы пищевода. Внедрение хромоэндоскопии помогает обнаружить метапластические изменения эпителия пищевода путем нанесения на слизистую оболочку веществ, по-разному прокрашивающих здоровые и пораженные ткани [2, 8].

Гистологические исследования состояния слизистой оболочки терминального отдела пищевода (по материалам прицельных эзофагобиопсий) необходимы, прежде всего, для выявления именно этих поражений пищевода. При гистологическом исследовании может быть обнаружена метаплазия плоского неороговевающего эпителия пищевода, которая приводит к развитию цилиндрического эпителия с фундальными железами (выявляются париетальные, главные и добавочные клетки в железах, а покровный эпителий формирует типичные валики, покрытые покровно-ямочным эпителием). При этом железы немногочисленны, «сдавлены» разрастаниями соединительной ткани и диффузным лимфоплазмочитарным инфильтратом. Если метаплазия приводит к развитию цилиндрического эпителия кардиального или фундального типа слизистой желудка, то риск развития аденокарциномы пищевода не увеличивается. Однако если метаплазия приводит к появлению специализированного кишечного цилиндрического эпителия, риск озлокачествления становится явным. Специализированный цилиндрический эпителий при этом диагностируется как неполная тонкокишечная метаплазия с наличием бокаловидных клеток [8]. Высокая частота метаплазии, дисплазии и лейкоплакии в эзофагобиоптатах больных ГЭРБ выявлена у лиц пожилого и старческого возраста. Указанные изменения были более типичны для эрозивной формы заболевания [5].

Рост заболеваемости ГЭРБ в мире обусловил возникновение большого количества исследований, посвященных оптимизации терапевтической тактики этого заболевания. Согласно 20-летним наблюдениям, применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) не приводило к исчезновению цилиндрической метаплазии кишечного эпителия в силу широкой распространенности дуоденогастрального рефлюкса. У большого числа пациентов имеет место нарушение сократительной активности верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящее к доминированию не кислых, а смешанных (с участием желчи) рефлюксов [1, 12]. Исследователи сходятся во мнении, что именно желчные кислоты играют ведущую роль в патогенезе повреждающего воздействия на слизистую оболочку пищевода. Суммарная концентрация желчных кислот у пациентов с эрозивным эзофагитом

составляла 124 ммоль/л, а с ПБ – более 200 ммоль/л. В контрольной группе здоровых добровольцев значение этого показателя составляло 14 ммоль/л. Полученные данные позволили сделать вывод о роли смешанного рефлюкса в формировании эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений. Пул желчных кислот был в основном представлен холевой, таурохолевой и гликохолевой кислотами. Назначение ИПП приводит к превалированию неконъюгированных желчных кислот над конъюгированными [11]. Обладающие детергентными свойствами желчные кислоты способствуют солюбилизации липидов мембран эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и пищевода. Процесс солюбилизации во многом зависит от свойств желчных кислот и, в частности, от уровня кислотообразования желудка. Конъюгированные и тригидроксильные желчные кислоты, тауриновые конъюгаты и лизолецитин усиливают цитотоксическое воздействие на слизистую оболочку пищевода в условиях кислого pH, потенцируя разрушающее действие соляной кислоты. В то же время неконъюгированные и дигидроксильные желчные кислоты, а также трипсин наиболее токсичны при нейтральном и слабощелочном pH. Поэтому индивидуализация терапии ГЭРБ состоит в назначении ИПП и прокинетиков, а при выявлении смешанного рефлюкса целесообразным является введение в схему комплексной терапии препаратов урсодезоксихолевой кислоты [4, 7].

Экспозиция соляной и желчных кислот в пищеводе, с одной стороны, увеличивает активность протеинкиназ, инициирующих митогенную активность клеток и, соответственно, их пролиферацию, а с другой стороны, угнетает апоптоз в пораженных участках пищевода. Примерно 95 % случаев аденокарциномы пищевода диагностируется у больных с ПБ. Поэтому основную роль в профилактике и ранней диагностике рака пищевода играет диагностика и эффективное лечение ПБ. После применения ИПП у больных ПБ отмечается снижение уровня маркеров пролиферации, отсутствующее у тех пациентов, у которых сохраняется стойкий патологический кислотный рефлюкс ($\text{pH} < 4$). Активность пролиферации увеличивается также у тех больных, которые применяют антагонисты H_2 -рецепторов, – лекарственные препараты, обладающие гораздо меньшей по сравнению с ИПП антисекреторной активностью. В свою очередь, длительное применение ИПП может приводить к частичной регрессии ограниченного участка цилиндрической метаплазии. Вследствие этого профилактика и ранняя диагностика рака пищевода предполагают своевременное выявление и адекватное лечение ПБ [8].

Сведения о состоянии иммунного статуса у больных ПБ немногочисленны. А.А. Чурикова с соавторами [9] исследовала клинико-иммунологические показатели у больных с ПБ на фоне длительной терапии антисекреторными препаратами. У больных ПБ отмечено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, сывороточных антихеликобактерных антител. Всем пациентам проводилась эрадикационная антихеликобактерная терапия, после которой эрадикация *Helicobacter pylori* наступила в 100 % случаев, независимо от схемы терапии. При эндоскопическом исследовании уменьшалась отечность и гиперемия слизистой пищевода. При морфологическом исследовании изменения сохранялись. При продолжении лечения ИПП в течение 12 месяцев при гистологическом исследовании наблюдалось уменьшение воспалительных изменений и площади очагов цилиндрического эпителия [9].

Необходимость активного диспансерного наблюдения больных ПБ обусловливается возможностью предупреждения аденокарциномы пищевода в случаях ранней диагностики дисплазии эпителия. Установление степени дисплазии проводится с помощью гистологического исследования. При выявлении дисплазии низкой степени необходимо назначение ИПП с повторением гистологического исследования через 3 месяца. При сохранении дисплазии низкой степени больным рекомендуется продолжить постоянный прием полной дозы ИПП и проведение гистологического исследования через 3 и 6 месяцев. Затем гистологическое исследование проводится ежегодно. Если выявляется дисплазия высокой степени, назначается двойная доза ИПП с параллельной оценкой результатов гистологического исследования с последующим решением вопроса об эндоскопическом или хирургическом лечении больного [8].

Таким образом, несмотря на значительное количество публикаций за последние 20 лет, вопрос о происхождении цилиндрического эпителия в ПБ до сих пор не решен. Не разработаны критерии иммуногистохимической и гистохимической диагностики ПБ для применения в повседневной практике, несмотря на точность и объективность метода. Остаются актуальными исследования молекулярных характеристик цилиндрического эпителия ПБ, достоверно указывающих на риск развития аденокарциномы, не существует единых рекомендаций по скринингу и мониторингу ПБ, остаются нерешенными хирургические аспекты данной проблемы, касающиеся тактики и преимущества различных способов лечения ПБ. Все это определяет актуальность и необходимость проведения дальнейших исследований, результатом которых может быть решение крупной проблемы хирургической

Список литературы

1. Буеверов, А. О. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита / А. О. Буеверов, Т. Л. Лапина // Фарматека. – 2006. – № 1. – С. 1–5.
2. Буторин, Н. Н. Возможности хромоэзофагоскопии для диагностики пищевода Баррета / Н. Н. Буторин, В. В. Цуканов // Тезисы VIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (г. Москва, 4–7 марта 2008 г.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1, Приложение № 1. – С. 40–41.
3. Васильев, Ю. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс-эзофагита : диагностика и терапия / Ю. В. Васильев // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 34–38.
4. Маев, И. В. Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев // Гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С. 1–5.
5. Онучина, Е. В. Частота преднеопластических изменений в слизистой дистального отдела пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого и старческого возраста / Е. В. Онучина, С. И. Брикова, Н. Д. Романенко и др. // Тезисы VIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (г. Москва, 4–7 марта 2008 г.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1, Приложение № 1. – С. 49–50.
6. Подлесских, М. Н. Оценка клинической эффективности прокинетики Ганатона (итоприд) в виде монотерапии и в комбинации с ингибитором протонной помпы при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / М. Н. Подлесских, С. Г. Терещенко, Е. В. Волчкова и др. // Фарматека. – 2010. – № 15. – С. 74–80.
7. Полунина, Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь : алгоритм лечебной тактики / Т. Полунина // Врач. – 2012. – № 10. – С. 7–13.
8. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : пособие для врачей. – М. : Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2010. – 19 с.
9. Чурикова, А. А. Пищевод Баррета – клинико-иммунологические изменения / А. А. Чурикова, Г. В. Сухарева, Т. И. Серова и др. // Тезисы VIII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (г. Москва, 4–7 марта 2008 г.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 1, Приложение № 1. – С. 81–83.
10. Яковлев, А. А. Оптимизация диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных пожилого возраста / А. А. Яковлев, Н. Л. Аванян, О. Г. Акопян и др. // Фарматека. – 2004. – № 13. – С. 75–78.
11. Moayyedi, P. Review article : gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem / P. Moayyedi, A. T. Axon // Aliment Pharmacol. Ther. – 2005. – № 22 (Suppl.1) – P. 11–19.
12. Tytgat, G. N. J. What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy? / G. N. J. Tytgat // Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext, Paris. – 2003. – № 1. – P. 73–77.

Зурнаджянц Арсен Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-557-57-97, e-mail: agma@asranet.ru.

УДК 616.155.3 – 07:612.017.3

© С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, 2013

С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА, ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Рассмотрены механизмы развития гиперчувствительности замедленного типа. Показано диагностическое и прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов при различных заболеваниях. Отмечена возможность использования изучения гиперчувствительности замедленного типа в тесте клеточной миграции лейкоцитов как метода определения показаний к назначению иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов и оценки их эффективности.

Ключевые слова: гиперчувствительность замедленного типа, миграционная активность лейкоцитов.

S.F. Karpenko, H.M. Galimzyanov

THE SLOW TYPE OF HYPERSENSITIVITY, THE DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF INDICATORS OF LEUKOCYTE MIGRATION ACTIVITY

The mechanisms of development of slow type of hypersensitivity were studied in the literature review. The diagnostic and prognostic value of indicators of leukocyte migration activity in various diseases was defined. The possibility of using the definition of slow type of hypersensitivity in the test of cell migration of leukocytes as the method to determine the indications for immunomodulatory and anti-inflammatory drugs and assess of their effectiveness was underlined.

Key words: slow type of hypersensitivity, leukocyte migration activity.

Гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) получила такое название потому, что ее классические проявления (туберкулиновая реакция, контактная экзема, отторжение трансплантата) развиваются в более поздние сроки при повторном контакте с антигеном, чем гиперчувствительность немедленного типа. Формирование ГЗТ – тимусзависимый процесс. Недостаточность функции вилочковой железы и многие иммунодепрессивные препараты угнетают ГЗТ [9]. В эволюционном плане ГЗТ закрепилась как функция надзора, направленная на поддержание внутреннего постоянства среды – гомеостаза. Эта функция проявляется как в норме (удаление продуктов жизнедеятельности клеток), так и при многих видах патологии (например, при злокачественных образованиях). В указанных случаях развивается положительный эффект развития ГЗТ. Наряду с этим хорошо известно, что развитие ГЗТ становится отрицательным явлением в случае развития аутоиммунной патологии, при многих видах которой ГЗТ рассматривается как ведущий механизм патологического процесса. При этом в основе отрицательного и положительного влияния ГЗТ лежит общий механизм – повреждающее действие сенсibilизированных лимфоцитов, взаимодействующих с соответствующими клетками. ГЗТ представляет собой особый способ элиминации разнообразных внутриклеточных микроорганизмов и относится к проявлениям клеточного антиинфекционного иммунитета в отличие от гуморального, опосредуемого антителами [5, 11].

У экспериментальных животных во многих случаях прослеживается прямая зависимость между степенью ГЗТ и их выживаемостью при заражении. Интенсивность кожных проб снижается перед гибелью животного. Сенсibilизация организма, протекающая по замедленному типу, как правило, облегчает течение инфекционного процесса, за исключением гиперергических реакций. Ареактивные формы туберкулеза и бруцеллеза, протекающие без сенсibilизации, отличаются хроническим течением и плохо поддаются лечению. При ГЗТ происходит значительное усиление фагоцитарной активности лейкоцитов, а в участках реакции ГЗТ происходит задержка распространения возбудителя и его усиленная элиминация из организма [9].

ГЗТ относится к аллергическим реакциям IV типа и запускается после взаимодействия сенсibilизированных Т-лимфоцитов с антигенами. Выделяют 4 фазы ГЗТ:

1 фаза – связывание антигена. Первичное внедрение антигена в организм приводит к накоплению специфических CD4 Т-клеток воспаления. При повторном проникновении происходит захват антигена регионально локализованными тканевыми макрофагами. Эти антигенпрезентирующие клетки выводят фрагменты антигена в комплексе с молекулами II класса МНС на свою поверхность.

2 фаза – пролиферация лимфоцитов. Пролиферация лимфоидных клеток при ГЗТ происходит в паракортикальной зоне лимфатических узлов [16]. Предшествующие антигенспецифические Th 1-клетки взаимодействуют с иммуногенным комплексом на поверхности макрофага, что является ключевым событием для последующего развития всей реакции ГЗТ.

3 фаза – синтез медиаторов. После прошедшего взаимодействия Т-клетки воспаления начинают секрецию целого набора цитокинов: фактора, подавляющего миграцию макрофагов (макрофагингибирующего фактора – МИФ), макрофагального хемотаксического фактора (МХФ), интерферона- γ и интерферона- β (ИФН- γ и ИФН- β), фактора некроза опухолей- β (ФНО- β), интерлейкина-3 (ИЛ-3) и

гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ).

4 фаза – эффекторная. Секретируемые цитокины обеспечивают собственно реакцию воспаления и, как следствие, ее визуальное проявление. МИФ и МХФ привлекают в зону проникновения антигена дополнительные фагоцитирующие клетки. МИФ играет центральную роль в регулировании иммунного ответа. Обладая одновременно свойствами цитокина и гормона, он обеспечивает связь между эндокринной и иммунной системами в управлении воспалительной реакцией [17, 18]. МИФ проявляет прямую провоспалительную активность, регулирует врожденные иммунные реакции, давая сигнал макрофагам для быстрого иммунного ответа и главное – выступает как контррегулятор супрессорного действия глюкокортикоидов на иммунные реакции [15, 19]. ИФН- γ активирует макрофаги, которые усиливают продукцию медиаторов воспаления, индуцирует биосинтез ферментов, генерирующих радикалы активных форм кислорода, которые окисляют фагоцитированный антиген. Кроме того, стимулируется продукция оксида азота, который также окисляет фагоцитированный материал [11]. ФНО- β определяет локальное тканевое повреждение и усиливает экспрессию адгезивных молекул на кровеносных сосудах зоны воспаления, способствуя тем самым более легкому поступлению дополнительных клеток воспаления. ИЛ-3 и ГМ-КСФ как факторы гемопоэтической дифференцировки обеспечивают созревание моноцитов из костного мозга. Вновь образующиеся моноциты-макрофаги, мигрируя в зону воспаления, компенсируют убыль тех макрофагов, которые, выполнив свою функцию, разрушаются. Все эти процессы, направленные на изоляцию патогена, завершаются за 24–48 часов формированием воспалительного очага [2].

Ряд авторов сообщает о возможности реакции ГЗТ эффективно конкурировать с антителикогенезом, что опосредуется Т-клетками, способными ограничивать продуктивную фазу антителикогенеза [3]. Известен факт угнетающего действия вирусов на ГЗТ к другому виду аллергена. Например, чувствительность к туберкулину подавляется при многих вирусных инфекциях (корь, грипп, полиомиелит и др.), а также при введении вирусных вакцин. Предполагается, что вирус подавляет активность макрофагов и Т-лимфоцитов [9]. Реакция ГЗТ может развиваться не только на антигены микроорганизмов, но и к очищенным белкам и простым химическим веществам. S. Rooychowdhury и соавторы (2005) описали механизмы лекарственно-индуцированной ГЗТ [20]. Полагают, что способность тех или иных аллергенов вызывать один или другой тип реакции обусловлена стимуляцией под их влиянием различных субпопуляций Т-хелперов.

Определение Т-клеточно-опосредованной миграционной активности лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) является одним из основных тестов выявления функциональной активности Т-клеток. Торможение миграции лейкоцитов может быть весьма значительным при состоянии повышенной активности лимфоцитов. Если Т-лимфоциты не сенсибилизированы к данному антигену, реакции торможения не происходит. Тест характеризует активность воспалительного процесса [1]. При использовании бактериальных антигенов положительные результаты миграционной активности лейкоцитов помогают решить вопрос об этиологии воспалительного инфекционного процесса. Если в качестве антигенов использовать специфические структуры тех или иных внутренних органов (например, мембраны кардиомиоцитов, печеночных липопропротеидов и т.д.), РТМЛ может оказаться полезной для подтверждения местной (органной) ГЗТ.

О.А. Паевская с соавторами (2012) предлагает использовать определение ГЗТ в скрининговом тесте клеточной миграции *in vitro* как методику определения показаний к назначению иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов и оценки их эффективности. Для изучения миграционной активности лейкоцитов (МАЛ) авторы обследовали 49 здоровых лиц. Были применены различные концентрации натрия дезоксирибонуклеата (Деринат) и Траумель. Оценивали средние значения и частоту выявления реакций ускорения и торможения МАЛ (более ± 20 % от нестимулированных лейкоцитов). В результате работы ускорение МАЛ при стимуляции дезоксирибонуклеатом натрия (Деринат) всего выявлено в 56,8 % случаев, Траумелем – в 52,3 %; торможение МАЛ – в 31,8 и 38,6 % случаев, соответственно. Анализ показателей ускорения и торможения показал их обратную зависимость от дозы препарата, использованного для стимуляции лейкоцитов. Средние значения ускорения и торможения МАЛ возрастали при уменьшении дозы препарата *in vitro*. По мнению авторов, полученные данные свидетельствуют о важности определения оптимальной дозы препарата для адекватного изучения его воздействия на иммунные клетки и важности определения «базовой» МАЛ для исключения усугубления сдвигов в иммунном статусе при использовании иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов, а также оценки ответной реакции организма на применяемые препараты [10].

Изучение гиперчувствительности замедленного типа в качестве одной из важных областей кле-

точного иммунитета может способствовать решению важных вопросов патогенеза, диагностики и лечения бактериальных инфекций. В то же время, давая существенный положительный эффект, ГЗТ при ее гиперергическом проявлении может явиться причиной осложнений и неблагоприятных исходов. Ряд авторов изучал Т-клеточно-зависимую миграционную активность лейкоцитов периферической крови у 310 больных кишечными инфекциями (шигеллезы, сальмонеллезы, иерсиниозы, кампилобактериоз и др.), у 40 больных рожей, у 20 больных гастритами, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также у 67 привитых К-Ви-О-брюшнотифозной вакциной при стимуляции *in vitro* специфическими и неспецифическими О-, К-, Ви-антигенами возбудителей кишечных инфекций, полисахаридом и белковыми антигенами стрептококка группы А и шига-токсином в широком диапазоне концентраций. Было установлено следующее: 1) миграция лейкоцитов является высокоспецифическим тестом: в 84–92 % случаев ускорение и/или торможение наблюдалось только на антигены, гомологичные циркулирующим в настоящее время в организме возбудителям (по данным бактериологического исследования и коаггутинации); 2) МАЛ подвержена определенным циклическим колебаниям в зависимости от дозы антигена и периода болезни; 3) ускорение миграционной активности лейкоцитов отмечено в ранние сроки (до 5-го дня) заболевания и после вакцинации, затем ускорение сменяется на торможение, что соответствует началу периода выздоровления и формирования иммунитета, накоплению специфических антител, снижению уровня антигена в организме; 4) длительное сохранение ускорения миграции наблюдалось при затяжном течении; 5) выявлены четкие фазные колебания показателей МАЛ в поствакцинальном периоде (48 час., 1, 2, 3 нед., 3, 4, 6 мес.) на специфические антигены в зависимости от характера (торможение или ускорение) МАЛ до вакцинации и отсутствие динамики на неспецифические антигены, при этом введение вакцины в фазе ускорения МАЛ сопровождалось более быстрой элиминацией из организма О- и Ви- антигенов с одновременным интенсивным «включением» протективного сальмонеллезного К-антигена в иммунные комплексы и его длительной циркуляцией в организме; 6) выявление торможения МАЛ на специфические антигены на фоне исчезновения антигенов возбудителя или вакцин из циркуляции является показателем эффективности клеточного иммунитета при вакцинации и в периоде выздоровления от инфекции, санации организма [1].

Ю.В. Юдина с соавторами (2008, 2010) определяла Т-клеточно-зависимую миграционную активность лейкоцитов на парциальные антигены *S. ruogenes* гр. А: полисахарид (ПС), поверхностные белки (ПБ), гиалуронидазу в скрининговом тесте клеточной миграции *in vitro* у 62 больных первичной рожей. В результате удалось выделить 4 группы больных с различными тенденциями МАЛ на ПС и ПБ. 1 группа – у 30,9 % больных реакция ускорения миграции в разгар заболевания сменялась на реакцию торможения ко 2 неделе болезни на большинство антигенов. В этой группе пациентов отмечено минимальное количество сопутствующих заболеваний, которые сопровождаются склонностью к иммунодефицитным состояниям (23,5 %) и отсутствие рецидивов в течение последующих 24 месяцев наблюдения. Во 2-й группе у 23,6 % больных отмечено сохранение ускорения. Эта группа пациентов характеризовалась большим числом сопутствующих заболеваний (61,5 %) и возникновением ранних рецидивов рожи у 20 % больных первичной рожей. У 23,7 % больных 3 группы наблюдалось изменение МАЛ от торможения к ускорению. В этой группе наблюдалось значительное количество сопутствующих заболеваний (92,3 %), но отсутствовали осложнения и рецидивы в течение последующих 24 месяцев. 4 группа больных – у 21,8 % пациентов весь период наблюдения отмечено сохранение реакции торможения МАЛ на все антигены. Эта группа характеризовалась наиболее частым возникновением рецидивов заболевания (45,5 % случаев), значительным количеством сопутствующих заболеваний (75 %), сопровождающихся иммунодефицитным состоянием. Авторы полагают, что ускорение МАЛ в разгар заболевания и переход в фазу торможения в период ранней реконвалесценции является наиболее благоприятным иммунологическим показателем адекватной активности и взаимодействия иммунокомпетентных клеток [12, 13, 14].

А.О. Голубев с соавторами (2012) изучал особенности формирования ГЗТ в РТМЛ с фитогемагглютинином (ФГА) и со специфическими антигенами *S. enteritidis* и *S. typhimurium* у 69 пациентов в возрасте от 3 мес. до 5 лет с бактериологически подтвержденным сальмонеллезом. Больные были разделены на 3 группы: 1 группа – больные без повторного бактериовыделения сальмонелл, 2 группа – дети с повторным бактериовыделением до 1,5 месяцев, 3 группа – дети с бактериовыделением дольше 1,5 месяцев. При стимуляции ФГА было определено достоверно значимое подавление миграции лейкоцитов у 78 % детей в 3 группе по сравнению с детьми из 1 и 2 групп, а достоверные различия между 1 и 2 группами отсутствовали. При стимуляции специфическими антигенами выявлено достоверно значимое подавление миграции лейкоцитов у 90 % больных 3 группы по сравнению

с детьми остальных групп. Достоверных различий между группами 1 и 2 выявлено не было. Авторы рекомендуют для своевременной диагностики и профилактики постинфекционного бактерионосительства сальмонелл наряду с повторным бактериологическим обследованием использовать с прогностической целью РТМЛ [4].

Представляют несомненный интерес данные исследователей об изучении ГЗТ при риккетсиозах. Н.Б. Касимова с соавторами (2008) исследовала ГЗТ у 101 больного астраханской риккетсиозной лихорадкой (АРЛ) в РТМЛ с антигеном из астраханского штамма риккетсий и печеночным экстрактом. Все больные получали этиотропную терапию, на фоне которой 17 пациентам назначались препараты интерферонов. Оказалось, что у больных АРЛ при этиотропном лечении специфическая сенсибилизация формируется в конце первой недели с максимальным развитием на четвертой неделе при среднетяжелом и на третьей неделе при тяжелом течении АРЛ. Развитие аутоенсибилизации к экстракту печени у больных АРЛ при этиотропном лечении развивается на первой неделе с постепенным нарастанием к третьей неделе, особенно при тяжелом течении, и отражает процесс повреждения печени при АРЛ. Интерферонотерапия прекращает специфическую сенсибилизацию и предотвращает аутоенсибилизацию [8].

Проводилось изучение ГЗТ в РТМЛ с печеночным экстрактом у больных коксидиозом. У больных коксидиозом выявлялась аутоенсибилизация к печеночной ткани в РТМЛ с печеночным экстрактом. Длительность клинических проявлений коксидиоза и формирование ГЗТ в РТМЛ с печеночным экстрактом зависели от периода заболевания и возраста больных. Чем раньше формировалось торможение миграции лейкоцитов к печеночному антигену, тем короче была длительность заболевания. Формирование ГЗТ к печеночному антигену у больных коксидиозом моложе 50 лет отмечалось в разгар заболевания, а у пациентов старше 50 лет – в период ранней реконвалесценции. Выявление ГЗТ в РТМЛ с печеночным антигеном у лиц старше 50 лет в более поздние сроки болезни, очевидно, связано с более поздним иммунным ответом в этой возрастной группе [6].

ГЗТ в РТМЛ с легочным экстрактом определялась у 41 больного коксидиозом моложе 50 лет. Торможение миграции лейкоцитов отмечалось на первой, второй и третьей неделях заболевания у 25,0 %, 35,3 % и 50,0 % больных. Ускорение миграции лейкоцитов наблюдалось на первой неделе болезни у 75,0 %, а на второй неделе – у 52,9 % пациентов. На третьей неделе болезни ускорение не выявлялось. А у 50,0 % пациентов показатели ГЗТ не отличались от нормальных значений [7].

Проведенный анализ литературных источников свидетельствует о том, что ГЗТ является одним из механизмов защиты организма, направленной на поддержание внутреннего постоянства среды – гомеостаза. Определение ГЗТ в тесте клеточной миграции лейкоцитов имеет диагностическое и прогностическое значение при многих заболеваниях и может использоваться как метод определения показаний к назначению иммуномодулирующих и противовоспалительных препаратов и оценки их эффективности.

Список литературы

1. Белая, О. Ф. Оценка клеточного иммунитета в скрининговом тесте клеточной миграции / О. Ф. Белая, И. Е. Герасимова, В. А. Малов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 9. – С. 29.
2. Галактионов, В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М. : Академия, 2004. – 528 с.
3. Гусев, Е. Ю. Влияние гиперчувствительности замедленного типа на антителогенез / Е. Ю. Гусев, В. Л. Поносов // Тезисы докладов I съезда иммунологов России (г. Новосибирск, 23–25 июня 1992 г.). – Новосибирск : Наука, 1992. – С. 126.
4. Голубев, А. О. Особенности иммунного статуса у детей с постинфекционным бактериовыделением сальмонелл / А. О. Голубев, Л. Н. Милютина // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 28–32.
5. Игнатов, П. Е. Иммуитет и инфекция / П. Е. Игнатов. – М. : Время, 2002. – 352 с.
6. Карпенко, С. Ф. Некоторые особенности гиперчувствительности замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с печеночным экстрактом у больных коксидиозом / С. Ф. Карпенко, Х. М. Галимзянов, Н. Б. Касимова и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 69–74.
7. Карпенко, С. Ф. Гиперчувствительность замедленного типа в реакции торможения миграции лейкоцитов с легочным экстрактом у больных коксидиозом / С. Ф. Карпенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Ч. 1. – С. 54–55.

8. Касимова, Н. Б. Фармакологическое влияние на гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) у больных астраханской риккетсиозной лихорадкой / Н. Б. Касимова, С. Ф. Карпенко, Е. И. Иванова и др. // Современные представления об иммунокоррекции: мат-лы Всероссийской научно-практической конференции (г. Пенза, 2–3 октября 2008 г.). – Пенза : Изд-во ПГПУ. – С. 52–53.
9. Медуницын, Н. В. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней : учеб. пос. / Н. В. Медуницын, В. И. Покровский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
10. Паевская, О. А. Дозозависимая миграционная активность лейкоцитов на противовоспалительные препараты у практически здоровых лиц / О. А. Паевская, Ю. В. Юдина, О. Ю. Шабалина // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, Прил. № 1. – С. 292–293.
11. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 320 с.
12. Юдина, Ю. В. Т-клеточная реактивность на специфические антигены стрептококка группы А у больных рецидивирующей рожей / Ю. В. Юдина, О. Ф. Белая, С. Г. Пак, А. А. Еровиченков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 4. – С. 14–18.
13. Юдина, Ю. В. Прогностическое значение показателей миграционной активности лейкоцитов у больных рожей / Ю. В. Юдина, О. Ф. Белая // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 47–49.
14. Юдина, Ю. В. Особенности показателей скринингового теста клеточной миграции у больных первичной рожей для прогноза рецидивов / Ю. В. Юдина, О. Ф. Белая, Н. Ю. Набокова и др. // Инфекционные болезни – 2010. – Т. 8, Прил. № 1. – С. 378.
15. Flaster, H. The macrophage migration inhibitory factor – glucocorticoid dyad : regulation of inflammation and immunity / H. Flaster, J. Bernhagen, T. Calandra et. al. // Mol. Endocrinol. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 1267–1280.
16. Jenkins, M. K. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells / M. K. Jenkins, A. Khoruts, E. Ingulli et al. // Annu. Rev. Immunol. – 2001. – № 19. – P. 23–45.
17. Leng, L. MIF signal transduction initiated by binding to CD 74 / L. Leng, C. N. Metz, Y Fang et al. // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 197, № 11. – P. 1467–1476.
18. Lue, H. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) : mexanisms of action and role in diseasae / H. Lue, R. Kleemann, T. Calandra et al. // Microbes Infect. – 2002. – Vol. 4, № 4. – P. 449–460.
19. Martin, T. Regulation of macrophage migration inhibitory factor by endogenous glucocorticoids in rat adjuvant-induced arthritis / T. Martin, J-C. Weber, H. Levallois et al. // Arthrit. And Rheum. – 2000. – Vol. 43, № 4. – P. 827–833.
20. Roychowdhure, S. Mechanisms of drug-induced delayed-type hypersensitivity reactions in the skin / S. Roychowdhure, C. K. Svensson // The AAPS Journal – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 834–846.

Карпенко Светлана Федоровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинко-иммунологической лаборатории НИИ краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414004, г. Астрахань, Покровская роща, ул. 2-я Загородная, д. 2а, тел. (8512) 38-50-66, e-mail: carpenko.swet@yandex.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 44-74-96, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 616.8-009

© И.В. Кладова, В.Н. Кивва, И.В. Черникова, Д.Ш. Дубина,
Н.Б. Страхова, Т.П. Белобородова, А.С. Айрапетова, 2013

**И.В. Кладова^{1,2}, В.Н. Кивва³, И.В. Черникова², Д.Ш. Дубина³,
Н.Б. Страхова¹, Т.П. Белобородова¹, А.С. Айрапетова³**

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УРЕМИИ (ИСТОРИЯ ВОПРОСА)

¹ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», г. Ростов-на-Дону

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Изложены сведения об эволюции представлений о клинических проявлениях поражения головного мозга у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Обозначены нерешенные вопросы и перспективные направления изучения этой проблемы.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, головной мозг, неврологические расстройства.

**I.V. Kladova, V.N. Kivva, I.V. Chernikova, D.Sh. Dubina,
N.B. Strahova, T.P. Beloborodova, A.S. Airapetova**

THE NEUROLOGICAL ASPECTS OF UREMIA (HISTORY of question)

The information about the evolution of ideas about the clinical manifestations of brain lesions in patients with chronic renal insufficiency receiving substitutional renal therapy by regular dialysis is represented. There were identified outstanding issues and future directions of study of the problem.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, brain, neurological disorders.

Необходимость мультидисциплинарного подхода к дальнейшему изучению хронической почечной недостаточности (ХПН) ни у кого не вызывает сомнения. Рассматриваемая в настоящее время как многокомпонентное расстройство гомеостаза ХПН приводит в терминальной стадии к поражению всех органов и систем человека [2]. Ключевым звеном в этом процессе является заинтересованность центральной нервной системы [9]. Приоритетной задачей в условиях совершенствования методов заместительной терапии становится обеспечение оптимального состояния церебральных функций.

Клинические особенности реагирования нервной системы при хронических заболеваниях почек (ХЗП) изучаются с середины XIX века. В первых работах рассматривались преимущественно расстройства, возникающие в период выраженной уремической интоксикации.

Так, Т. Addison еще в 1839 г. характеризовал мозговые нарушения, связанные с почечными заболеваниями как «тихий ступор», при дальнейшем развитии процесса отмечались «уменьшение интеллекта, головные боли, кома или кома, сопровождающаяся судорогами». А R. Bright (1836) наблюдал снижение когнитивных способностей, прогрессивное нарастание которых приводило к развитию деменции, ассоциированной с судорожным синдромом [10].

Сходные клинические описания встречаются и в отечественной литературе, в частности, в работах В.П. Осипова (1926) и В.А. Гиляровского (1954): «при заболеваниях почек имеется комплекс таких явлений, как головные боли, головокружение, плохое самочувствие, а для уремии, связанной с более тяжелой недостаточностью почек, характерны делириозные и коматозные состояния с эпилептиформными судорогами» [10].

Нельзя не обратить внимания и на тот факт, что описываемая неврологическая симптоматика является абсолютно неспецифичной и может встречаться при целом ряде как соматических, так и неврологических заболеваний.

Попытки систематизировать неврологические проявления ХПН позднее предпринимались неоднократно.

Так, проф. Н.К. Боголеповым была представлена классификация форм течения терминальной стадии ХПН с характеристикой неврологических синдромов, зависящих от степени утраты почечной функции [3]. На первой стадии с сохраненной водовыделительной функцией почек и значительной азотемией описанные изменения со стороны нервной системы представлены в основном астеническим синдромом с вегетативно-трофическими изменениями. Вторая и третья стадии, протекающие с олиго- и анурией, гиперазотемией, ацидозом, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью и поражением практически всех внутренних органов (в третьей стадии), предполагали наличие уже значительного поражения центральной нервной системы с изменением сознания (онейроидные состояния), комплексом психосенсорных расстройств, гиперкинезов. Кроме того, при третьей стадии хронической почечной недостаточности регистрировались общемозговые, менингеальные симптомы и явления миелопатии с нарушением функции тазовых органов [3, 14].

В.М. Ермоленко в 1982 г. [4] на основании проведенного психологического обследования предложил выделять невротическую и астеническую стадии уремической энцефалопатии. Для невротической стадии описаны характерные изменения в эмоциональной сфере в сочетании с вегетатив-

ными симптомами, причем клиническая картина во многом была обусловлена преморбидными чертами личности. У больных с астенической стадией выявлены уже более выраженные психоэмоциональные изменения – значительное снижение активности, сужение круга интересов, обеднение словарного запаса.

Профессором Ю.С. Мартыновым – авторитетным неврологом, занимавшимся проблемами соматоневрологии, – также описаны разнообразные симптомокомплексы, встречающиеся в компенсированной (латентной) стадии ХПН, и сгруппированы определенные синдромы, возникающие при декомпенсации почечной недостаточности: неврастенический, радикулярный, полиневритический, почечно-висцеральный, энцефалопатии и энцефаломиелопатии, церебральных сосудистых расстройств, отмечена зависимость нарушений не только от стадии, но и формы почечного заболевания [7].

В то же время в единичных современных работах, в частности, К.С. Липатовым отмечено, что частота развития неврологических осложнений не зависит от основного заболевания, приведшего к ХПН, но находится в прямой зависимости от стадии ХПН и адекватности метода коррекции [6].

Основным на сегодня методом коррекции утраченной функции почек продолжает оставаться хронический гемодиализ. По мере совершенствования методик его проведения проблема расстройств функции мозга не только не утратила свою актуальность, но и приобрела новое звучание. Поскольку известно, что и сам диализ может прямо или косвенно ассоциироваться с целым рядом расстройств: диализной деменцией вследствие хронической интоксикации алюминием, синдромом нарушенного равновесия, усугублением атеросклероза, цереброваскулярными нарушениями вследствие связанной с ультрафильтрацией артериальной гипотонией, гипертензивной энцефалопатией, энцефалопатией Вернике, геморрагическим инсультом, субдуральной гематомой, осмотической демиелинизацией, оппортунистическими инфекциями, внутричерепной гипертензией и нейропатией [17].

Более того, многие неврологические осложнения уремии, развившиеся на додиализном этапе, не отвечают в должной мере на лечение диализом. А в ряде случаев, наоборот, полный или частичный регресс симптомов происходит на фоне терапии основного заболевания без дополнительной коррекции [15, 17].

Чем обусловлен подобный феномен, какие факторы определяют обратимость нарушений и успехов либо неуспех терапии и какой должна быть тактика ведения этих больных? Ответов на эти вопросы, к сожалению, сегодня нет.

Зарубежные авторы считают, что при своевременном начале лечения и отсутствии осложнений уже через несколько недель после начала диализа большинство больных становится реабилитированным в медицинском отношении, а часть возвращается к прежней работе, если она не связана с существенной физической нагрузкой. Так, в Европе две трети мужчин, которым гемодиализ проводят в стационаре, трудоспособны, а среди больных, находящихся на домашнем гемодиализе, процент трудовой реабилитации еще выше [5].

В отечественной популяции гемодиализных больных преобладают пациенты с далеко зашедшей уремией, имеющие целый комплекс выраженных нарушений гомеостаза, 82,9 % из которых к началу диализа имеют неконтролируемую артериальную гипертензию, 84,8 % – тяжелую анемию, причем у 27,5 % уровень гемоглобина не превышает 70 г/л, у 43,4% отмечается гипоальбуминемия [1]. По этим показателям российская ситуация значительно отличается от общемировых тенденций и, к сожалению, подобными результатами социальной адаптации похвастаться нельзя.

В большинстве имеющихся работ, посвященных проблеме поражения головного мозга у пациентов на гемодиализе, причем преимущественно зарубежных, констатируется лишь наличие или отсутствие определенных неврологических расстройств.

В частности, Т. John и соавторы выделяют следующие варианты нарушений центральной нервной системы (ЦНС) у больных на гемодиализе: 1) острые нарушения мозгового кровообращения во время гемодиализа или сразу после него; 2) хроническая деменция на регулярном программном гемодиализе; 3) субклинические проявления мозговых нарушений у адекватно леченных больных; 4) острые нарушения мозговых функций, не связанные с диализом, а являющиеся следствием уремии или случившиеся у ранее стабильных пациентов [19].

В отечественной литературе рассматриваются следующие формы поражения головного мозга у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих диализную терапию: дисциркуляторная энцефалопатия как осложнение прогрессирующего атеросклероза мозговых сосудов и злокачественной артериальной гипертензии, диализная деменция вследствие хронической интоксикации алюминием, церебральная атрофия и метаболические энцефалопатии, развивающиеся при синдроме недодиализа, диализной кахексии, авитаминозе [8, 9], а также особый вариант

неврологических осложнений, обозначаемый как синдром дисбаланса при диализе или дисэквилибrium синдром.

Так называемый дисэквилибrium синдром, возникает, как правило, в конце сеанса диализа или через 8–24–48 часов после окончания процедуры [21] и проявляется сочетанием головной боли, тошноты, мышечных спазмов, раздражительности, возбуждения, сонливости и судорог. Головную боль отмечают примерно у 70 % пациентов, тогда как другие симптомы обнаруживаются у 5–10 % больных, причем обычно у лиц, перенесших быстрый диализ или находящихся на ранних стадиях программы диализа.

Причины развития синдрома дисбаланса при диализе до сих пор неясны. Некоторые авторы его возникновение объясняют быстрым снижением содержания мочевины в сыворотке крови, в то время как в ткани мозга сохраняется более высокая концентрация мочевины. Это приводит к перемещению в мозг воды для уравнивания осмотического градиента (синдром обратного эффекта мочевины) [22]. По мнению других, к его развитию предрасполагает спазм сосудов головного мозга, обусловленный уремической интоксикацией [9, 21], тяжелый метаболический ацидоз, пожилой или детский возраст, а также наличие у больного заболеваний ЦНС, особенно с повышенной судорожной готовностью [16]. Возможно, преобладание церебральных проявлений синдрома диализного дисбаланса обусловлено ограниченностью пространства, в котором находится головной мозг, что делает его особенно уязвимым даже в случае незначительного отека. А важной его характеристикой является наличие четкой временной связи между развитием пароксизмальных церебральных нарушений и процедурой диализа.

В качестве основной нозологической формы поражения ЦНС у пациентов, находящихся на гемодиализе, принято рассматривать так называемую диализную энцефалопатию.

Диализную энцефалопатию ряд авторов традиционно на протяжении уже многих лет определяют как прогрессирующее заболевание головного мозга, возникающее у больных с терминальной стадией ХПН, получающих лечение хроническим гемодиализом и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом [9, 16].

Следует ли считать, что любой хронически существующий симптомокомплекс церебральных нарушений у пациента, получающего гемодиализ, следует расценивать как диализную энцефалопатию?

Большинство случаев диализной энцефалопатии, описанных в 70-е гг. прошлого века, связывали с интоксикацией алюминием, поскольку в сером веществе коры головного мозга больных, погибших вследствие этой патологии, были обнаружены значительно более высокие количества алюминия, чем в аналогичной ткани подобных больных без признаков энцефалопатии [16].

Вот пример характерного описания подобной патологии. В дебюте заболевания имеют место заикание и дизартрия в сочетании с афазией, преимущественно моторной, затем присоединяются лицевые и диффузные миоклонии, фокальные и генерализованные эпилептические припадки. Параллельно с этим нарастают интеллектуально-психические нарушения, включающие в себя прогрессирующее снижение интеллекта, дезориентацию, галлюцинации, прекращение вербального контакта, полное безразличие к своему состоянию [8, 11]. На ранних стадиях эти симптомы выявляются во время или непосредственно после диализа и длятся в течение лишь нескольких часов, но постепенно продолжительность их увеличивается и, в конце концов, они становятся постоянными. Сформировавшись, синдром обычно неуклонно прогрессирует на протяжении 1–15 месяцев, средняя выживаемость может составлять в этом случае около 6 месяцев. У небольшого числа пациентов болезнь протекает с обострениями и ремиссиями; продолжительность жизни у таких больных составляет несколько лет [11]. Электроэнцефалографическая картина характеризуется билатерально-синхронными всплесками разрядов медленных волн, преимущественно лобной локализации или многоочаговыми, сочетающимися со спайками и медленными волнами. Спинно-мозговая жидкость обычно не меняется [9, 11].

Известны случаи развития острой алюминиевой интоксикации, возникающей при значительном повышении уровня алюминия в плазме (до 500 мкг/л, при норме 6–10 мкг/л) и проявляющейся быстрым нарастанием клиники: выраженным психомоторным возбуждением, миоклонусом, генерализованными судорожными приступами, комой [20]. Источниками алюминия служили как диализат (некачественная очистка воды диализирующих растворов), так и назначаемые перорально гели алюминия [11].

Подтверждением ведущей роли алюминия в формировании диализной энцефалопатии явились данные о том, что частота ее развития соответствовала концентрациям алюминия в диализате, а деионизация воды, используемой в диализате, предупреждала возникновение новых случаев заболевания [11, 19, 20]. Однако возможная роль других микроэлементов в генезе этой патологии полностью не исключена.

По мере совершенствования аппаратуры и методик проведения гемодиализа диализная энцефалопатия и диализная деменция являются в настоящее время необычными и редкими осложнениями хронического гемодиализа и имеют скорее исторический интерес.

Что касается острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с ХПН, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), необходимо отметить следующее.

Известно, что для диализных пациентов характерна высокая частота острых нарушений мозгового кровообращения [12, 13]. Однако сведения о распространенности ОНМК, их характере, факторах риска могут быть получены преимущественно в зарубежных источниках. К сожалению, эти данные не могут быть в полной мере перенесены на отечественную популяцию диализных больных ввиду весьма существенных отличий в структуре этих пациентов в России и за рубежом: несовпадения нозологических причин, приведших к тяжелой хронической почечной недостаточности (ТХПН), среднего возраста пациентов, своевременности начала заместительной терапии, характера предшествовавшего лечения и т.д.

Тем не менее, примечательны результаты, например, японского исследования, в ходе которого в течение 22 лет наблюдали 151 больного, каждый из которых перенес ОНМК и получал лечение гемодиализом [23]. Показано, что у этих пациентов основным подтипом ОНМК был геморрагический инсульт (52 %), тогда как в группе сравнения (пациенты с перенесенным ОНМК и нормальной функцией почек) удельный вес ишемического инсульта составил 68 % ($p < 0,005$). Пациенты с ХПН и ОНМК были моложе по сравнению с больными с нормальной функцией почек, более часто страдали артериальной гипертензией (53 и 23 %, соответственно, $p < 0,0001$) и сахарным диабетом (87 и 43 %, соответственно; $p < 0,0001$), у них отмечалось недостаточное восстановление неврологических функций и была выше смертность после перенесенного инсульта.

Результаты другого японского исследования также свидетельствуют о преобладании геморрагических инсультов среди гемодиализных больных. В этой работе доля церебральных геморрагий составила 42,9 %, инфарктов мозга – 41,1 %, субдуральных гематом – 12,5 %, субарахноидальных кровоизлияний – 3,5 %. Частота геморрагических инсультов была достоверно выше у больных, находящихся на хроническом гемодиализе по сравнению с общей популяцией [18]. Большинство случаев смерти от геморрагического инсульта наблюдалось в течение 1 месяца от момента начала диализа [18].

В работах М. Wiesholzer обсуждены факторы риска развития инсульта у больных на хроническом гемодиализе (ХГД). Ведущими факторами инсульта признаны диабетическая нефропатия, возраст старше 65 лет, тяжелая злокачественная гипертензия, междиализная прибавка массы тела более 2 кг. Нарушения ритма, как известно, являются достоверным фактором риска инсульта в общей популяции. Интересно, что в этой работе не выявлено убедительной связи между неревматическими нарушениями ритма и частотой развития инсульта [24]. Не исключено, что у диализных пациентов имеются специфические, пока не идентифицированные факторы риска, обусловленные характером их основной патологии. Практическое значение их выявления и коррекции иллюстрирует тот факт, что летальность среди больных с развившимся инсультом может достигать 80–90 % [12].

Медико-технический прогресс гемодиализной терапии как основного на сегодня метода лечения ТХПН способствовал не только увеличению продолжительности жизни больных с терминальной ХПН, но и к изменению характера неврологической патологии, появлению новых расстройств у данной группы больных.

Вместе с тем, несмотря на многолетний период существования гемодиализа и в целом улучшение исходов и увеличение продолжительности жизни пациентов, получающих заместительную терапию, ученые мало продвинулись в изучении церебральных расстройств у этих больных и тем более в их лечении. Кроме констатации факта наличия того или иного неврологического синдрома или заболевания и привязки их к традиционным и уже известным этиопатогенетическим факторам, таким, как уремия, артериальная гипертензия и атеросклероз, нет четкого удовлетворительного понимания, каким образом и на каком этапе формируется поражение головного мозга у пациентов с прогрессирующим снижением функции почек. Остается открытым и вопрос о том, какие факторы и механизмы являются определяющими в развитии неврологических нарушений и как воздействие на них и его своевременность позволит снизить частоту и тяжесть патологии нервной системы.

Не описана детально феноменология и специфичность клинических неврологических проявлений у пациентов рассматриваемой группы больных на современном этапе развития заместительной почечной терапии.

Таким образом, не только характер и распространенность клинических вариантов, но и патогенез поражения нервной системы у пациентов с ХПН по-прежнему изучены слабо. Несмотря на по-

пытки систематизации, отсутствует классификация неврологических расстройств, отвечающая на-
сущным потребностям как нефрологов, так и неврологов. Нет общепризнанных критериев, позво-
ляющих своевременно диагностировать и прогнозировать неврологические нарушения у пациентов
этой категории, методы их профилактики и лечения не разработаны.

К сожалению, большинство из перечисленных исследований представляет сегодня скорее ис-
торический интерес, а данные современной литературы, посвященные оценкам состояния централь-
ной нервной системы при ХПН и ТХПН, особенно в условиях программного гемодиализа и постоян-
ного совершенствования методики его проведения крайне малочисленны и носят достаточно общий
характер. Тема эта остается слабо освещенной, дальнейшие исследования в этом направлении не
только представляют академический интерес, но и позволят разработать конкретные лечебные реко-
мендации, от успешной реализации которых зависит прогноз заболевания.

Список литературы

1. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недоста-
точностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и
диализ. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 42–43.
2. Борисов, И. А. Хроническая почечная недостаточность / И. А. Борисов // В мире лекарств. –
1999. – Т. 3, № 1. – С. 5–8.
3. Боголепов, Н. Г. Изменения нервной системы до и после пересадки почки у больных с хро-
нической почечной недостаточностью / Н. Г. Боголепов, Н. Г. Аристова, Н. А. Лопаткин // Журнал
неврологии и психиатрии. – 1969. – № 11. – С. 1639–1648.
4. Ермоленко, В. М. Хронический гемодиализ / В. М. Ермоленко. – М. : Медицина, 1982. –
280 с.
5. Ермоленко, В. М. Хроническая почечная недостаточность : руководство для врачей
/ В. М. Ермоленко; под ред. И. Е. Тареевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2000. – Ч. 3 :
Нефрология. – 720 с.
6. Липатов, К. С. Хроническая почечная недостаточность. Особенности клиники и профилак-
тика неврологических осложнений : дис. ... канд. мед. наук / К. С. Липатов. – Нижний Новгород,
2006. – 168 с.
7. Мартынов, Ю. С. Нервная система и внутренние органы (Нейросоматические и соматонев-
рологические нарушения) / Ю. С. Мартынов. – М. : Знание, 2001. – 39 с.
8. Николаев, А. Ю. Лечение почечной недостаточности / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. –
М. : Медицинское информационное агентство, 1999. – 362 с.
9. Овсянникова, Н. А. Клиническая и неврологическая характеристика больных с терминаль-
ной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализной терапии : дис. ...
канд. мед. наук / Н. А. Овсянникова. – СПб., 2005. – 168 с.
10. Рыбакова, К. В. Психические расстройства и психосоматические соотношения у больных с
хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом : дис. ...
канд. мед. наук / К. В. Рыбакова. – СПб., 2004. – 116 с.
11. Скоромец, А. А. Соматоневрология / А. А. Скоромец. – СПб. : Специальная литература,
2009. – 655 с.
12. Статинова, Е. А. Неврологические осложнения у больных хронической почечной недоста-
точностью, находящихся на лечении программным гемодиализом : обзор литературы / Е. А. Статино-
ва // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 144–148.
13. Сторожаков, Г. И. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной не-
достаточности / Г. И. Сторожаков, Г. Е. Гендлин, Н. А. Томилина и др. // Российский медицинский
журнал. – 2005. – № 2. – С. 4–8.
14. Терещук, М. А. Клиника и патогенетические особенности поражения центральной нервной
системы у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью / М. А. Терещук, Л. И. Волкова,
В. Б. Злоказов // Вестник уральской академической науки. – 2011. – № 1. – С. 47–50.
15. Штульман, Д. Р. Неврологические расстройства при интоксикациях. Неврология : справоч-
ник практ. врача / Д. Р. Штульман, О. С. Левин. – 8-е изд., доп. и перераб. – М. : МЕДпресс-информ,
2012. – 1024 с.
16. Arieff, A. I. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention
/ A. I. Arieff // Kidney Int. – 1994. – Vol. 45, № 3. – P. 629–638.

17. Brouns, R. Neurological complications in renal failure : a review / R. Brouns and P. P. De Deyn // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2004. – Vol. 107, № 1. – P. 1–16.
18. Imamoto, T. Clinical features of cerebrovascular accident in hemodialysis patients in Japan / T. Imamoto, T. Sugimoto, K. Matsushita et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 165.
19. John, T. Neurological disease of Renal Failure / T. John, H. Dandirdas, P. Kunig // *Neurology and general medicine*. Ed. By M. J. Aminoff. – 3 rd ed. СПб. New York etc. : Churchill Livingstone, 2001. – P. 131–142.
20. Parfrey, P. S. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia / P. S. Parfrey, R. N. Foley, J. D. Harnett et al. // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 1428–1434.
21. Raskin, Neil H. Neurological Aspects of Renal Failure / Neil H. Raskin // *Neurology and general medicine*. Ed. By M. J. Aminoff. – 3rd ed. – New York etc. : Churchill Livingstone, 2001. – P. 231–246.
22. Silver, S. M. Brain Swelling after dialysis : Oldurea or new osmoles? / S. M. Silver, R. H Sterns, M. L. Halperin // *Am. J. KidneyDis.* – 1996. – Vol. 28, № 1. – P. 1–13.
23. Toyoda, K. Stroke in patients on maintenance hemodialysis : a 22-year single-center study. NDT Advance Access originally published online on April 26, 2005 / K. Toyoda, K. Fujii, S. Fujimi et al. // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2005. – Vol. 45, № 6. – P. 1058–1066.
24. Wiesholzer, M. Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation / M. Wiesholzer, F. Harm, G. Tomasec et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2001. – Vol. 21, № 1. – P. 35–39.

Кладова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-невролог ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Россия, 344029 г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33, тел.: (863) 250-80-57, e-mail: irinakladova-22@mail.ru.

Кивва Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-54-38, e-mail: v_kivva@mail.ru.

Черникова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Россия, 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru.

Дубина Диляра Шагидуллаевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-54-38, e-mail: agma@astranet.ru.

Страхова Наталья Борисовна, заведующая отделением хронического гемодиализа, ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Россия, 344029 г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33, тел.: (863) 252-07-58.

Белобородова Татьяна Петровна, врач нефролог отделения хронического гемодиализа, ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Россия, 344029 г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33, тел.: (863) 252-07-58.

Айрапетова Александра Сергеевна, студентка V курса, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-54-38, e-mail: sanishka75@yandex.ru.

УДК 616.12-008-07-053.2

© Е.В. Сосиновская, Н.С. Черкасов, Ж.М. Цоцонава, 2013

Е.В. Сосиновская^{1,2}, Н.С. Черкасов¹, Ж.М. Цоцонава¹

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ИЗУЧЕНИЯ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница № 2», г. Астрахань

Освещено клиническое значение исследования вариабельности сердечного ритма. Система кровообращения рассматривается как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма. А вариабельность сердечного ритма хорошо отражает степень напряженности регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на любое стрессорное воздействие активацией системы гипоталамо-надпочечники и реакцией симпатoadrenalной системы. Методика основана на распознавании и измерении временных интервалов между R-зубцами ЭКГ (R-R-интервалы), построении динамических рядов кардиоинтервалов и последующем анализе полученных числовых рядов различными математическими методами. Перспективно изучение вариабельности сердечного ритма в педиатрической практике, особенно при поражении ЦНС в связи с недостаточной изученностью этого вопроса.

Ключевые слова: *вариабельность сердечного ритма, вегетативная регуляция ритма сердца, временные и частотные показатели, дети.*

E.V. Sosinovskaya, N.S. Cherkasov, J.M. Tsotsonava

THE ACTUALITY OF METHOD USAGE IN STUDY THE VARIABILITY OF HEART IN CHILDREN

The clinical significance of the study of heart rate variability is represented. The circulatory system was considered as a sensitive indicator of adaptive reactions of the whole organism. And heart rate variability reflected the degree of tension of regulatory systems caused by arising in response to any stress exposure activation of the system, the pituitary-adrenal axis and the reaction of the sympathoadrenal system. The technique was based on recognition and measurement of time intervals between R-teeth ECG (R-R-intervals) building dynamic series of R-R-interval and the subsequent analysis of the obtained numerical ranks of various mathematical methods. The study of heart rate variability in paediatric practice especially in the disease of the Central nervous system is perspective for question.

Key words: *heart rhythm variability, autonomic regulation of heart rhythm, time, temporal and frequent data, children.*

Вегетативная нервная система (ВНС) – это система жизнеобеспечения организма. ВНС играет базовую роль по поддержанию деятельности внутренних органов через постоянство показателей гомеостаза. У лиц с дисфункцией ВНС отмечается снижение возможности адаптации, то есть меньшая защищенность от стрессогенных влияний, к которым относятся и болезни [6]. Диапазон вегетативных возможностей организма, в основе которых лежат приспособительные свойства, обеспечивает, согласно концепции А.А. Маркосяна, высокую надежность, нормальную жизнеспособность и устойчивость физиологических систем [3, 10, 13, 17].

Сердечный ритм – наиболее лабильный показатель сердечно-сосудистой системы, формирующийся в тесной связи с функциональным становлением ЦНС, по его изменению можно судить не только о состоянии сердечно-сосудистой системы, но и всего организма [15]. Вариабельность ритма сердца (ВРС) представляет собой естественные изменения интервалов времени между сердечными сокращениями (длительность кардиоциклов) нормального синусового ритма сердца [3, 5, 14]. Изменения длительности кардиоциклов обусловлены симпатическими и парасимпатическими вегетативными влияниями на синусовый узел сердца или гуморальными факторами (например, катехоламинами). Парасимпатическое влияние реализуется через стимуляцию М-холинорецепторов, симпатическое – β -адренорецепторов [2, 9].

Исследование ВРС основано на измерении временных интервалов между R-зубцами (RR-интервалов) электрокардиограммы (ЭКГ) и построении на их основе динамических рядов кардиоинтервалов с последующим анализом различными математическими методами. Для анализа ВРС используют временные, частотные, нелинейные характеристики. Наиболее простым является анализ временных показателей статистическими (при оценке кардиоритмограммы) и графическими (анализ гистограмм) методами. Частотные показатели исследуют методом спектрального анализа [14].

Метод временных показателей основан на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов R-R между нормальными синусовыми кардиоциклами с вычислением различных коэффициентов. Полагают, что значение этих показателей определяется преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и является отражением синусовой аритмии, связанной с дыханием. Поскольку многие из величин, получаемых при анализе ВРС во временной области, тесно коррелируют с другими, для практического использования рекомендуются многими авторами три показателя [9, 14].

Первый показатель – SDNN – стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов

R-R, один из основных показателей сердечного ритма, является интегральным показателем, характеризующим ВРС в целом. Второй – RMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов R-R, используется для оценки высокочастотных компонентов вариабельности. Третий показатель – pNN50 % – процент (доля) последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс, используется для ориентировочной оценки стационарности процесса [3, 6, 9].

Спектральный анализ подразумевает способ разбиения какой-либо исходной кривой на набор кривых, каждая из которых находится в своем частотном диапазоне. То есть последовательность интервалов R-R преобразуется в спектр мощности колебаний длительности R-R, представляющий собой последовательность частот (Гц), каждой из которых соответствует определенная амплитуда колебаний. При спектральном анализе принято определять следующие параметры: высокие волны спектра (HF), низкие волны спектра (LF), очень низкие волны спектра (VLF). Колебания активности парасимпатической системы порождают изменения сердечного ритма с частотой 0,15–0,40 Гц и более, формируя так называемые быстрые (высокочастотные) волны HF. Волны, обусловленные колебанием активности симпатической системы, называют медленными низкочастотными LF (частота 0,04–0,15 Гц). Между колебаниями LF и HF существуют реципрокные или однонаправленные взаимоотношения, в результате чего их соотношение остается постоянным и отражает симпатопарасимпатический баланс. Самой медленной системой регуляции сердечного ритма является нейрогуморальная система (гуморальные адренергические влияния на синусовый узел, ренин-ангиотензин, тонус высших симпатических вегетативных центров). Это волны VLF в диапазоне частот менее 0,04 Гц. Общая мощность спектра (TP) – это мощность в диапазоне от 0,003 до 0,40 Гц. Она отражает суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм, поэтому использование данной компоненты оправдано лишь при суточном исследовании ЭКГ [2, 6, 7, 14].

Таким образом, изменение ритма сердца – это универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на любое воздействие внешней и внутренней среды. Оно характеризует баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов [16].

В клинической практике особый интерес представляет проведение анализа ВРС, который позволяет оценить вегетативную регуляцию ритма сердца, уровень стрессорного напряжения и уровень физической тренированности и используется в качестве контрольного метода эффективности проводимой лекарственной терапии [14].

Исследования вариабельности сердечного ритма у детей немногочисленны. На сегодняшний день наиболее изучены показатели ВРС при сахарном диабете, заболеваниях легких, артериальной гипертонии. Проведенное исследование ВРС у пациентов с сахарным диабетом установило наличие снижения величин показателей общей мощности (SDNN) и триангулярного индекса различной степени выраженности независимо от типа диабета. При анализе спектральных величин отмечается повышение активности симпатического влияния на ритм сердца [17]. Исследование ВРС у детей с сахарным диабетом выявляет снижение показателей как временного, так и спектрального анализов, которое подтверждается наличием клинических и ЭКГ признаков диабетической кардиомии [4].

Были выявлены изменения ВРС при различных легочных заболеваниях. Диагностика синдрома дыхательной недостаточности и степени ее выраженности у больных с хроническим бронхитом, где основным проявлением является не только симптомокомплекс одышки, но и снижение ВРС. При повышении давления в легочной артерии у больных с хроническим легочным сердцем снижалась мощность как высокочастотных, так и низкочастотных составляющих ВРС, что свидетельствует об общем снижении вегетативного влияния на сердечный ритм [17].

Оценка показателей вариабельности сердечного ритма детей первого года жизни, перенесших церебральную ишемию-гипоксию I–II степени, показала, что в структуре общей мощности спектра было выявлено преобладание очень медленного периода волнового компонента VLF = $49,7 \pm 3,5$ %, при среднем уровне низкочастотных LF = $35,5 \pm 2,2$ % и небольшой доле высокочастотных волн HF = $14,3 \pm 2,4$ %. Возможно, преобладание VLF-компонента обусловлено поражением ЦНС, генератором представленной волновой структуры ритмограммы могут являться те или иные отделы головного мозга, активация которых в соответствии с концепцией Г.Н. Крыжановского (1996) может оказывать модулирующее воздействие на сердечный ритм [12].

У детей с врожденными пороками сердца после кардиохирургической операции спектральные параметры вариабельности ритма сердца характеризуются снижением общей мощности спектра, преобладанием гуморально-метаболического влияния в модуляции сердечного ритма [8].

Функциональные заболевания сердца (функциональные кардиопатии) на фоне синдрома веге-

тативной дисфункции, являясь составной его частью, не могут существовать самостоятельно. У большинства детей с вегетативной дисфункцией, имеющих замедление атриовентрикулярной проводимости, показатели ВРС свидетельствуют об увеличении вагусных влияний на ритм сердца (повышение HF %). У этих детей ваготоническая направленность функционирования сердечно-сосудистой системы сохраняется и при переходе в вертикальное положение [1].

При ишемической болезни сердца нарушается вегетативная регуляция деятельности сердца с повышением симпатической активности и угнетением парасимпатической. В свою очередь, преобладание симпатической активности, характерное для состояния стресса, усугубляет нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Препарат аторвастатин (липтонорм) у данных больных способствует восстановлению функции эндотелия коронарных и периферических сосудов, улучшает перфузию миокарда. Это ведет к снижению напряжения регуляторных систем и уменьшению выраженности органического поражения миокарда, тем самым способствуя улучшению временных и спектральных показателей ВРС (TP, HF) [11].

Проведенные исследования ВРС при функциональных изменениях ЦНС у взрослых установили доминирующую роль компонента VLF, что может быть причиной лабильности АД и обмороков [1].

В литературе проблема эпилепсии в аспекте функции вегетативной нервной системы затрагивается в связи с проблемой внезапной сердечной смерти у этих больных. Исследование вариабельности сердечного ритма у взрослых больных эпилепсией свидетельствовали о возникновении определенного паттерна нарушений ритма и проводимости, ведущую роль в котором играла дисфункция надсегментарных вегетативных центров с преимущественной активацией симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Так, у больных с первичной генерализованной эпилепсией склонность к тахикардии объяснялась преобладанием у них тонуса симпатической нервной системы, а характерные для больных парциальной эпилепсией нарушения проводимости по типу блокад могли рассматриваться как проявления повышенной активности парасимпатической нервной системы [2].

В исследовании вариабельности сердечного ритма у взрослых больных эпилепсией выявлено снижение абсолютного большинства временных показателей вариабельности ритма сердца. При генерализованной форме эпилепсии отмечается снижение процентного вклада парасимпатических HF % и церебральных эрготропных влияний VLF % в суммарную мощность спектра. При проведении ортостатической пробы отмечена ригидность сердечного ритма, которая коррелирует с величиной коэффициента LF/HF. При парциальной форме эпилепсии по данным ВРС установлено преобладание парасимпатического (HF) и снижением симпатического (LF) влияний в регуляции сердечного ритма. Изменения ВРС у пациентов с длительной (5 и более лет) эпилепсией может служить биомаркером дисфункцией автономной нервной системы [6, 18].

Исследование вариабельности сердечного ритма является доступным и достаточно простым методом оценки вегетативной регуляции у взрослых и детей при ряде заболеваний. Данный метод позволяет определить текущее функциональное состояние организма, срыв нейрогуморальной регуляции в целом, а также характер вегетативных влияний в модуляции сердечного ритма. Таким образом, проведенный анализ литературы свидетельствует о важном значении применения метода изучения ВРС в клинической практике. Малоизученными остаются педиатрические аспекты в неврологии. Перспективно изучение вариабельности сердечного ритма в педиатрической практике, особенно при поражении ЦНС в связи с недостаточной изученностью этого вопроса.

Список литературы

1. Бабунц, И. В. Азбука вариабельности сердечного ритма / И. В. Бабунц, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех. – Ставрополь : Принт-Мастер, 2002. – 152 с.
2. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма : теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов. – М. : Медицина, 2000. – 295 с.
3. Баевский, Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрофизиологических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Черейкин // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 65–76.
4. Балашова, Т. И. Особенности ЭКГ и вариабельности ритма сердца у детей с сахарным диабетом / Т. И. Балашова, А. Ю. Падулясская, О. А. Комиссарова и др. // Актуальные проблемы кардиологии детей и взрослых (современные аспекты кардиологии и кардиохирургии) : мат-лы межрегиональной научно-практической конференции (г. Астрахань, 24–25 марта 2011 г.). – Астрахань : Изд-во АГМА, 2011. – С. 10–14.

5. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства / А. М. Вейн. – М. : Медицинское информационное агенство, 2003. – 749 с.
6. Гурбич, Д. В. Вариабельность ритма сердца как показатель степени участия центрального звена иерархической системы формирования ритма сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Гурбич. – Краснодар, 2009. – 29 с.
7. Коваленко, В. Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями/ В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, Е. В. Дмитриченко // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 68–71.
8. Комиссарова, О. А. Критерии оценки нарушения адаптации сердечной деятельности у детей с врожденными пороками сердца / А. О. Комиссарова, Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов и др. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 39–40.
9. Котельников, С. А. Вариабельность ритма сердца : представление о механизмах/ С. А. Котельников, А. Д. Ноздрачев, М. М. Одинак и др. // Физиология человека. – 2002. – № 28. – С. 130–143.
10. Кравцов, Л. А. Нормативные параметры циркадной вариабельности ритма сердца у детей первого года жизни / Л. А. Кравцов, Л. М. Макаров, М. А. Школьников // Вестник аритмологии. – 2000. – № 18. – С. 43–44.
11. Козлова, Е. С. Динамика показателей ритма сердца у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при лечении аторвостатином / Е. С. Козлова, Е. Е. Галактионова, Ф. А. Немчук, Ю. М. Лопатин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 6. – С. 33–38.
12. Крыжановский, Г. Н. Общая патофизиология нервной системы : руководство / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1997. – 352 с.
13. Маркосян, А. А. Физиология / А. А. Маркосян. – М. : Медицина, 1975. – 350 с.
14. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца : опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2002. – 290 с.
15. Налобина, А. Н. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у детей первого года жизни, перенесших церебральную ишемию – гипоксию I–II степени / А. Н. Налобина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 5. – С. 13–17.
16. Покровский, В. М. Ритм сердца в целостном организме : механизмы формирования / В. М. Покровский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С. 22–26.
17. Рагозин, А. Н. Информативность спектральных показателей вариабельности сердечного ритма / А. Н. Рагозин // Вестник аритмологии. – 2001. – № 22. – С. 65–87.
18. Venugopalan, P. An infant with seizure-related bradycardia and asystole / P. Venugopalan, P. M. Nair, R. L. Koul // J. Paediatr. Child. Health. 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 6–7.

Сосиновская Екатерина Валерьевна, соискатель кафедры госпитальной педиатрии с курсом постдипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: kati_mayu@mail.ru; врач отделения педиатрии, ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница № 2», 414052, г. Астрахань, ул. Ихиологическая, д. 1, тел.: (8512) 31-76-07.

Черкасов Николай Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 35-75-69, e-mail: agma@astranet.ru.

Цоцонава Жужуна Мурмановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов

ДИНАМИКА ДЕГИДРОГЕНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С МИНИМАЛЬНОЙ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Вирусный гепатит С является прогрессирующей хронической инфекцией с постоянным ростом заболеваемости как во всем мире, так и в Российской Федерации. Представлены результаты исследования дегидрогеназной активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С минимальной степени активности в зависимости от гендерных особенностей.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, дегидрогеназная активность, гендерные особенности.

A.A. Alieva, H.M. Galimzyanov

THE DYNAMICS OF DEHYDROGENASE ACTIVITY OF IMMUNE CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH MINIMAL DEGREE OF ACTIVITY FROM GENDER FEATURES

Hepatitis C virus (HCV) is the progressive chronic infection with the constant rise in morbidity worldwide and in the Russian Federation. The results of investigation of dehydrogenase activity of neutrophils and monocytes in patients with chronic viral hepatitis C with minimal activity from gender features are represented.

Key words: chronic viral hepatitis C, dehydrogenase activity, gender features.

Введение. Вирусный гепатит С занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1–2 % населения [11]. В России больных хроническими формами и носителей HCV не менее 2 млн человек [1]. Отчетливо прослеживаемая в Российской Федерации тенденция к омоложению хронического вирусного гепатита С, его широкое распространение среди потребителей инъекционных наркотиков определяет эпидемиологическую обстановку как напряженную, являющую собой серьезную медико-социальную проблему, которая угрожает здоровью нации и наносит огромный экономический ущерб [4].

Современные подходы к оценке и коррекции состояния ряда энергообеспечивающих систем организма в норме и при наличии патологии невозможны без цитохимического изучения клеток крови [3, 5, 6]. Цитохимический анализ является высокоинформативным и относительно доступным методом изучения клетки. Изучению цитохимической активности нейтрофила и моноцита уделяется гораздо меньше внимания, между тем эти клетки играют огромную роль в неспецифическом иммунитете [7, 9, 10].

Цель: изучить динамику дегидрогеназной активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С минимальной степени активности в зависимости от гендерных особенностей в динамике лечения.

Задачи:

- 1) исследовать активность окислительно-восстановительных ферментов в нейтрофилах крови у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) минимальной степени активности в зависимости от гендерных особенностей до лечения;
- 2) изучить активность вышеуказанных ферментов в моноцитах крови у больных ХВГС минимальной степени активности в зависимости от гендерных особенностей до лечения;
- 3) провести сравнительный анализ изменения ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХВГС в зависимости от гендерных особенностей на фоне базисной терапии.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 60 больных ХВГС минимальной степени активности, находившихся на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги» г. Астрахани в 2009–2012 гг. Критерии включения в исследование: наличие маркеров ХВГС, неупотребление наркотических веществ и алкоголя в анамнезе, отсутствие в анамнезе токсико-алиментарного гепатита, а также противовирусной терапии. Критерии исключения: обнаружение маркеров хронического гепатита В, употребление наркотических веществ внутривенно, злоупотребление алкоголем, наличие токсико-алиментарного гепатита, противовирусная терапия в анамнезе. На всех больных были оформлены информированные согласия на обследование и лечение. Среди обследованных пациентов было 70 % мужчин и 30 % женщин. Средний возраст больных составлял $26,7 \pm 3,5$ лет.

Было проведено цитохимическое исследование ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов в динамике заболевания: до и после лечения. Нейтрофилы определяли в мазке из цельной крови. Выделение моноцитов проводили по методике И.С. Фрейдлин [8]. Исследовали окислительно-восстановительные ферменты: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), отражающая цикл Кребса; лактатдегидрогеназа (ЛДГ), отражающая анаэробный гликолиз; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), отражающая активность пентозо-фосфатного шунта. Определение дегидрогеназной активности проводили по методу Р.П. Нарциссова [2], но с применением нитросинего тетразолия. Подсчет результатов проводили полуколичественным методом Капlou, в основе которого 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 % независимо от того, контролировалось ядро или нет (степень «в»). Для определения среднего цитохимического показателя (СЦП) в мазке подсчитывали 100 клеток (нейтрофилов или моноцитов в зависимости от вида мазка). При этом СЦП определяли по формуле: $\text{СЦП} = a + 2b + 3v$.

Математическую обработку полученных цитохимических данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. У мужчин, больных ХВГС минимальной степени активности (табл. 1), наблюдались следующие изменения в метаболизме нейтрофилов. До лечения отмечалось небольшое угнетение активности цикла Кребса ($\text{СЦП}_{\text{СДГ}} = 14,11 \pm 0,02$ у.е., при норме $15,04 \pm 0,02$ у.е.). Несколько больше был угнетен анаэробный гликолиз ($\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}} = 18,13 \pm 1,04$ у.е., при норме $20,17 \pm 0,02$ у.е.). Больше всего была угнетена активность пентозофосфатного шунта ($\text{СЦП}_{\text{Г-6-ФДГ}} = 28,15 \pm 1,36$ у.е., при норме $35,30 \pm 0,03$ у.е.). Все реагирующие клетки расценивались как степень «а». Клетки степеней «б» и «в» не встречались.

Таблица 1

Динамика ферментативной активности метаболических ферментов в нейтрофилах мужчин с ХВГС минимальной степени активности на фоне базисной терапии

Фермент	Время обследования	% реагирующих клеток	Степени реакции			СЦП, у.е.
			а	б	в	
СДГ	норма	$15,04 \pm 0,02$	$15,04 \pm 0,02$	0	0	$15,04 \pm 0,02$
	до лечения	$14,11 \pm 0,02$	$14,11 \pm 0,02$	0	0	$14,11 \pm 0,02$
	после лечения	$18,12 \pm 1,21$	$18,12 \pm 1,21$	0	0	$18,12 \pm 1,21$
ЛДГ	норма	$20,17 \pm 0,02$	$20,17 \pm 0,02$	0	0	$20,17 \pm 0,02$
	до лечения	$18,13 \pm 1,04$	$18,13 \pm 1,04$	0	0	$18,13 \pm 1,04$
	после лечения	$19,31 \pm 0,14$	$19,31 \pm 0,14$	0	0	$19,31 \pm 0,14$
Г-6-ФДГ	норма	$35,30 \pm 0,03$	$35,30 \pm 0,03$	0	0	$35,30 \pm 0,03$
	до лечения	$28,15 \pm 1,36$	$28,15 \pm 1,36$	0	0	$28,15 \pm 1,36^*$
	после лечения	$31,13 \pm 1,43$	$31,13 \pm 1,43$	0	0	$31,13 \pm 1,43$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

После проведенного курса базисной терапии активность СДГ у мужчин несколько превышала таковую в норме ($18,12 \pm 1,21$ у.е.), средний цитохимический показатель анаэробного гликолиза практически достигал такового в норме ($\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}} = 19,31 \pm 0,14$ у.е.), активность пентозофосфатного шунта

имела тенденцию к нормализации, не достигая нормальных цифр ($\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}} = 31,13 \pm 1,43$ у.е.). Качественного перераспределения реагирующих клеток не происходило, все клетки были степени «а».

Несколько больше был угнетен анаэробный гликолиз ($\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}} = 18,13 \pm 1,04$ у.е., при норме $20,17 \pm 0,02$ у.е.). Больше всего была угнетена активность пентозофосфатного шунта ($\text{СЦП}_{\text{Г-6-ФДГ}} = 28,15 \pm 1,36$ у.е., при норме $35,30 \pm 0,03$ у.е.). Все реагирующие клетки расценивались как степень «а». Клетки степеней «б» и «в» не встречались.

После проведенного курса базисной терапии активность СДГ у мужчин несколько превышала таковую в норме ($18,12 \pm 1,21$ у.е.), средний цитохимический показатель анаэробного гликолиза практически достигал такового в норме ($\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}} = 19,31 \pm 0,14$ у.е.), активность пентозофосфатного шунта имела тенденцию к нормализации, не достигая нормальных цифр ($\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}} = 31,13 \pm 1,43$ у.е.). Качественного перераспределения реагирующих клеток не происходило, все клетки были степени «а».

У женщин данной группы до лечения (табл. 2), в отличие от мужчин, отмечалось напряжение метаболизма нейтрофилов. Так, $\text{СЦП}_{\text{СДГ}}$ составил $21,12 \pm 0,24$ у.е., $\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}}$ – $24,45 \pm 0,12$ у.е., а $\text{СЦП}_{\text{Г-6-ФДГ}}$ – $38,10 \pm 1,02$ у.е. Качественно все реагирующие клетки были низшей степени активности (степень «а»).

Таблица 2

Динамика ферментативной активности метаболитических ферментов в нейтрофилах женщин с ХВГС минимальной степени активности на фоне базисной терапии

Фермент	Время обследования	% реагирующих клеток	Степени реакции			СЦП, у.е.
			а	б	в	
СДГ	норма	$15,04 \pm 0,02$	$15,04 \pm 0,02$	0	0	$15,04 \pm 0,02$
	до лечения	$21,12 \pm 0,24$	$21,12 \pm 0,24$	0	0	$21,12 \pm 0,24^*$
	после лечения	$16,12 \pm 1,21$	$16,12 \pm 1,21$	0	0	$16,12 \pm 1,21$
ЛДГ	норма	$20,17 \pm 0,02$	$20,17 \pm 0,02$	0	0	$20,17 \pm 0,02$
	до лечения	$24,45 \pm 0,12$	$24,45 \pm 0,12$	0	0	$24,45 \pm 0,12^*$
	после лечения	$21,31 \pm 0,15$	$21,31 \pm 0,15$	0	0	$21,31 \pm 0,15$
Г-6-ФДГ	норма	$35,30 \pm 0,03$	$35,30 \pm 0,03$	0	0	$35,30 \pm 0,03$
	до лечения	$38,10 \pm 1,02$	$38,10 \pm 1,02$	0	0	$38,10 \pm 1,02^*$
	после лечения	$34,13 \pm 1,03$	$34,13 \pm 1,03$	0	0	$34,13 \pm 1,03^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

На фоне базисной терапии происходила полная нормализация активности цикла Кребса ($\text{СЦП}_{\text{СДГ}} = 16,12 \pm 1,21$ у.е.), анаэробного гликолиза ($\text{СЦП}_{\text{ЛДГ}} = 21,31 \pm 0,15$ у.е.) и активности пентозофосфатного шунта ($\text{СЦП}_{\text{Г-6-ФДГ}} = 34,13 \pm 1,03$ у.е.). Перераспределения качественной активности клеток не происходило.

У мужчин, больных ХВГС с минимальной степенью активности (табл. 3), до лечения отмечалось резкое угнетение активности СДГ в моноцитах ($5,25 \pm 2,21$ у.е.), что ниже нормы в 4 раза. Активность ЛДГ также была снижена в данный период, но значительно меньше ($12,34 \pm 0,02$ у.е.), прямо противоположная реакция наблюдалась относительно активности Г-6-ФДГ в моноцитах. Активность данного фермента до лечения резко увеличивалась, достигая значения $31,25 \pm 0,04$ у.е., что в 2 раза превышало нормальные показатели.

Таблица 3

Динамика ферментативной активности метаболитических ферментов в моноцитах мужчин с ХВГС минимальной степени активности на фоне базисной терапии

Фермент	Время обследования	% реагирующих клеток	Степени реакции			СЦП, у.е.
			а	б	в	
СДГ	норма	$20,04 \pm 0,02$	$20,04 \pm 0,02$	0	0	$20,04 \pm 0,02$
	до лечение	$5,25 \pm 2,21$	$5,25 \pm 2,21$	0	0	$5,25 \pm 2,21^*$
	после лечения	$3,18 \pm 0,24$	$3,18 \pm 0,24$	0	0	$3,18 \pm 0,24$
ЛДГ	норма	$15,13 \pm 0,02$	$15,13 \pm 0,02$	0	0	$15,13 \pm 0,02$
	до лечение	$12,34 \pm 0,02$	$12,34 \pm 0,02$	0	0	$12,34 \pm 0,02^*$
	после лечения	$9,14 \pm 0,06$	$9,14 \pm 0,06$	0	0	$9,14 \pm 0,06^{* **}$
Г-6-ФДГ	норма	$15,60 \pm 0,03$	$15,60 \pm 0,03$	0	0	$15,60 \pm 0,03$
	до лечение	$31,25 \pm 0,04$	$31,25 \pm 0,04$	0	0	$31,25 \pm 0,04^*$
	после лечения	$18,12 \pm 0,15$	$18,12 \pm 0,15$	0	0	$18,12 \pm 0,15^{* **}$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** – $p < 0,05$ при сравнении до и после лечения

После применения базисной терапии активность СДГ в моноцитах больных данной группы продолжала снижаться, достигая $3,18 \pm 0,24$ у.е., что ниже нормальных цифр в 6,3 раза. Активность ЛДГ после применения базисной терапии также продолжала снижаться ($9,14 \pm 0,06$ у.е.) и была ниже нормы в 1,7 раза. Активность Г-6-ФДГ после лечения имела четко выраженную тенденция к нормализации, но не достигала нормальных показателей ($18,12 \pm 0,15$ у.е.).

Все реагирующие моноциты как до лечения, так и после применения базисной терапии были низшей степени активности (степень «а»).

В моноцитах женщин данной группы (табл. 4) активность СДГ до лечения в 1,5 раза превышала таковую в норме ($29,81 \pm 0,02$ у.е.). При этом СЦП реакции формировался исключительно клетками высшей степени активности (степень «в»), которых было мало ($9,92 \pm 0,02$ %). Активность ЛДГ до лечения также была выше нормальной ($29,88 \pm 1,12$ у.е.), СЦП также был сформирован клетками степени «в». Активность Г-6-ФДГ, напротив, до лечения была резко угнетена ($9,09 \pm 1,02$ у.е.). При этом было всего $3,03 \pm 1,02$ % реагирующих моноцита, которые классифицировались как степень «в».

Таблица 4

Динамика ферментативной активности метаболических ферментов в моноцитах женщин с ХВГС минимальной степени активности на фоне базисной терапии

Фермент	Время обследования	% реагирующих клеток	Степени реакции			СЦП, у.е.
			а	б	в	
СДГ	норма	$20,04 \pm 0,02$	$20,04 \pm 0,02$	0	0	$20,04 \pm 0,02$
	до лечения	$9,92 \pm 0,02$	0	0	$9,92 \pm 0,02$	$29,76 \pm 0,02^*$
	после лечения	$22,72 \pm 1,02$	$22,72 \pm 1,02$	0	0	$22,72 \pm 1,02^{**}$
ЛДГ	норма	$15,13 \pm 0,02$	$15,13 \pm 0,02$	0	0	$15,13 \pm 0,02$
	до лечения	$9,96 \pm 0,15$	0	0	$9,96 \pm 0,15$	$29,88 \pm 1,12^*$
	после лечения	$11,7 \pm 0,11$	0	0	$11,7 \pm 0,11$	$35,1 \pm 1,02^* **$
Г-6-ФДГ	норма	$15,60 \pm 0,03$	$15,60 \pm 0,03$	0	0	$15,60 \pm 0,03$
	до лечения	$3,03 \pm 1,02$	0	0	$3,03 \pm 1,02$	$9,09 \pm 1,02^*$
	после лечения	$26,12 \pm 1,14$	$26,12 \pm 1,14$	0	0	$26,12 \pm 1,14^* **$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** – $p < 0,05$ при сравнении до и после лечения

После курса базисной терапии активность СДГ имела тенденцию к нормализации, не достигая нормальных показателей ($22,72 \pm 1,02$ у.е.). Кроме того, произошло качественное перераспределение клеточной активности – все клетки были степени «а».

Активность ЛДГ после базисной терапии у женщин данной группы продолжала повышаться, достигая $35,1 \pm 1,02$ у.е. Все реагирующие моноциты по-прежнему классифицировались как степень «в».

Применение базисной терапии вызвало резкое напряжение активности ранее угнетенной Г-6-ФДГ, которое привело к увеличению СЦП в 1,7 раза по сравнению с нормой ($26,12 \pm 1,14$ у.е.). Все реагирующие клетки классифицировались как степень «а».

Закключение. У больных ХВГС с минимальной активностью наблюдались существенные отличия активности метаболических ферментов иммунокомпетентных клеток в зависимости от гендерных особенностей.

У мужчин до лечения в нейтрофилах отмечалось угнетение активности анаэробного гликолиза и пентозофосфатного шунта, активность цикла Кребса оставалась в пределах нормы. После курса базисной терапии имела тенденция к нормализации анаэробного гликолиза и пентозо-фосфатного шунта.

У женщин данной группы до лечения изменения функциональной активности носили прямо противоположный характер. Наблюдалось напряжение активности всех трех метаболических ферментов. После курса базисной терапии в нейтрофилах у женщин полностью нормализовалась активность цикла Кребса и анаэробного гликолиза. Активность пентозофосфатного шунта оставалась напряженной.

Кроме количественных изменений, произошли качественные изменения состава реагирующих клеток. Они носили конкордантный характер у мужчин и женщин, то есть имели одинаковую направленность. Так, при всех метаболических реакциях все реагирующие нейтрофилы были степени «а» независимо от времени исследования.

Были обнаружены дискордантные изменения метаболических ферментов в моноцитах у мужчин и женщин до лечения. Так, у мужчин активность цикла Кребса и анаэробного гликолиза была снижена и обеспечена клетками степени «а», а у женщин – повышена и обеспечена клетками степени «в». Активность пентозо-фосфатного шунта у мужчин была повышена, у женщин – снижена.

После лечения наблюдалась аналогичная картина: имелись дискордантные изменения активности всех исследуемых ферментов.

Список литературы

1. Баранов, А. В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С / А. В. Баранов, В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 2. – С. 32–35.
2. Нарциссов, Р. П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека / Р. П. Нарциссов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1969. – № 5. – С. 85–91.
3. Николаева, Л. И. Иммуитет при разных формах гепатита С / Л. И. Николаева, Л. В. Оленина, Е. Ф. Колесанова // Russian J. of Immunology. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 91–112.
4. Онищенко, Г. Г. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности / Г. Г. Онищенко, Л. А. Деметьева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – № 4. – С. 93–99.
5. Пигаревский, В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства / В. Е. Пигаревский. – М. : Медицина, 1978. – 128 с.
6. Пигаревский, В. Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности / В. Е. Пигаревский // Архив патологии. – 1983. – Т. 15, № 11. – С. 14–22.
7. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты / И. С. Фрейдлин. – СПб. : НТФФ «Полисан», 1998. – 112 с.
8. Фрейдлин, И. С. Система мононуклеарных фагоцитов / И. С. Фрейдлин. – М. : Медицина, 1989. – 272 с.
9. Belkaid, Y. Natural regulatory T cells in infectious disease / Y. Belkaid, B. T. Rouse // Nature Immunol. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 353–360.
10. Cabrera, R. An immunomodulatory role for CD4(+) CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection / R. Cabrera, Z. Tu, Y. Xu et al. // Hepatology. – 2004. – Vol. 40, № 5. – P. 1062–1071.
11. Desmet, V. J. Classification of chronic hepatitis : diagnosis, grading and staging / V. J. Desmet, M. Gerber, J. H. Hoofnagle // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 19, № 6. – P. 1513–1520.

Алиева Алтынай Асылбековна, очный аспирант третьего года обучения кафедры инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, 414011, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел. : 8-917-098-55-61, e-mail: altynai_aibolit@mail.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 616.12-008.331.1:611-018.74

© А.Х. Ахминеева, О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, 2013

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

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Проведена диагностика поражения сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью на основе изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, состояния вазорегулирующей функции эндотелия, эндотелина-1 и уровня натрийуретического пептида типа С. Было обследовано 30 больных ГБ и 27 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. У больных гипертонической болезнью наблюдалось развитие эндотелиальной дисфункции, преимущественно умеренно выраженной. Выявлено влияние VNTR-полиморфизма на функциональное состояние сосудистого эндотелия и продукцию эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С при гипертонической болезни.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, эндотелин-1, натрийуретический пептид типа С, эндотелиальная дисфункция.

THE FUNCTIONAL, GENETIC AND BIOCHEMICAL MARKERS OF THE STATE OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM IN HYPERTENSIVE DISEASE

The diagnosis of the damage of the vascular endothelium in patients with hypertensive disease based on the study of polymorphism of the gene of endothelial nitric oxide synthase, the condition of vasoregulating function of endothelium, endothelin-1 and the level of type C of natriuretic peptide were carried out. 30 patients with HD and 27 somatically healthy individuals of the Astrakhanian region as a control group have been examined. Patients with HD demonstrated the development of endothelial dysfunction mainly with moderate manifestation. The influence of VNTR-polymorphism on the functional state of vascular endothelium and the production of endothelin-1 and type C of natriuretic peptide at hypertensive disease were revealed.

Key words: *hypertensive disease, polymorphism of the gene of endothelial nitric oxide synthase, endothelin-1, type C of natriuretic peptide, endothelial dysfunction.*

Введение. Артериальная гипертензия в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний. Становление гипертонической болезни (ГБ), перевод нормальной регуляции артериального давления в сторону прогрессирующей болезни осуществляет не центральный – нервный механизм, а изменения, происходящие в периферическом сосудистом русле. Очевидно, эндотелий регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, адгезии, миграции клеток крови в сосудистую стенку, и наконец, сосудистый тонус. Под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы. Понимание важности ЭД в прогрессировании патологических процессов делает эндотелий важной мишенью для раннего вмешательства в патогенез ГБ [2].

Цель: оптимизировать диагностику поражения сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью на основе изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), состояния вазорегулирующей функции эндотелия, эндотелина-1 и уровня натрийуретического пептида типа С.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Для выполнения поставленной цели в условиях ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» обследовано 30 больных ГБ и 27 соматически здоровых лиц.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии. Определение натрийуретического пептида типа С в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «NT-proCNP» («Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия). Определение эндотелина-1 в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения («Biomedica», Германия). Генотипирование по полиморфному маркеру гена NOS3 проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациентов. Полиморфные участки гена NOS3 амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Аллели полиморфного участка eNOS4b/4a идентифицировали путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) [1]. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете на приборе UV-VIS IMAGER-II (США). Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0, (Stat Soft Inc., USA) [5].

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе лазерной доплеровской флоуметрии вычисляли коэффициент вазорегулирующей функции эндотелия – КЭФ [4]. В зависимости от значения КЭФ, выделяли пациентов с нормальным функциональным состоянием сосудистого эндотелия (КЭФ ≥ 1); пациентов с умеренной дисфункцией эндотелия (КЭФ < 1 , но $\geq 0,8$) и пациентов с выраженной дисфункцией эндотелия (КЭФ $< 0,8$).

Значение медианы КЭФ в группе больных ГБ составило 0,87, что было не только статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц, но и ниже 1, как и значения интерквартильных и интерпроцентильных размахов, составивших при ГБ [0,78; 0,96] и [0,74; 0,99], соответственно. То есть у больных ГБ наблюдалось развитие ЭД, преимущественно умеренно выраженной. В группе больных ГБ пациенты без нарушений функционального состояния микрососудистого эндотелия выявлены не были. Умеренная ЭД была выявлена у 69 % пациентов, выраженная ЭД – у 31 % пациен-

тов, однако различия были статистически незначимы ($\chi^2 = 3,27$; $df = 1$; $p_2 = 0,071$).

Далее изучали типы реагирования микрососудов на ионофорез эндотелий-зависимого вазодилататора [3]. У 31 % больных ГБ был выявлен нормореактивно-декрементный тип реагирования микрососудистого эндотелия. Гиперреактивно-декрементный тип, характеризующийся повышенной чувствительностью рецепторов микрососудистого эндотелия и быстрым истощением эндотелиальных ферментных систем и меньшей продолжительностью вазодилатации, выявлялся у 69 % больных ГБ. Таким образом, для реагирования микрососудистого эндотелия при ГБ характерно преобладание гиперреактивности эндотелиальных рецепторов (69 %) и уменьшение продолжительности продукции и выделения вазодилататоров.

Была предпринята попытка оценить состояние сосудистого эндотелия у больных ГБ, исследуя содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и натрийуретического пептида типа С (НУПС). Медиана, интерквартильные и интерпроцентильные (5; 95) размахи уровня ЭТ-1 при ГБ составили 7,1 [4,8; 11,2], [3,9; 15,3] пг/мл, против [3,0; 3,9] пг/мл в группе соматически здоровых лиц, что отражало гиперпродукцию данного пептида при ГБ и развитие эндотелиальной дисфункции. Медиана, интерквартильные и интерпроцентильные (5; 95) размахи уровня НУПС у больных ГБ составили 10,1 [7,9; 13,9], [7,5; 18,6] пг/мл. Таким образом, у больных ГБ можно подтвердить наличие ЭД, проявляющейся гиперпродукцией ЭТ-1 и НУПС.

Далее изучили полиморфизм гена eNOS. Частота встречаемости 4a/4b генотипа в группе соматически здоровых лиц составила 37 %, что было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа – 63 % ($\chi^2 = 1,22$; $df = 1$; $p = 0,296$). В группе больных ГБ частота встречаемости 4a/4b генотипа составила 51 %, 4b/4b генотипа – 49 % ($\chi^2 = 0,02$; $df = 1$; $p = 0,890$). Различия в частоте встречаемости как 4a/4b ($\chi^2 = 0,49$; $df = 1$; $p = 0,484$), так и 4b/4b генотипа ($\chi^2 = 0,37$; $df = 1$; $p = 0,544$) с группой соматически здоровых лиц были статистически незначимы, хотя и прослеживалась тенденция к увеличению частоты встречаемости 4a/4b генотипа. При исследовании частоты встречаемости аллелей 4a и 4b гена eNOS было выявлено статистически значимое преобладание 4b аллеля в группе соматически здоровых лиц ($\chi^2 = 14,93$; $df = 1$; $p_6 < 0,001$), в группе больных ГБ ($\chi^2 = 11,31$; $df = 1$; $p_6 < 0,001$).

Таким образом, не было выявлено значимого увеличения частоты встречаемости 4a/4b генотипа при ГБ, что не позволяет с уверенностью говорить о значении VNTR-полиморфизма (variable number of tandem repeats) в развитии данного заболевания.

Далее изучали уровень ЭТ-1 у больных ГБ в зависимости от генотипа (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота. У пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 был статистически значимо (Mann-Whitney test) выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b, что отражает увеличение продукции ЭТ-1 у лиц VNTR-полиморфизмом. Так, в группе соматически здоровых лиц у пациентов с 4a/4b уровень ЭТ-1 составил 3,7 [3,4; 5,9] пг/мл и был статистически значимо ($p = 0,049$) выше, чем у пациентов с генотипом 4b/4b. Среди больных ГБ у пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 составил 10,8 [6,9; 16,5] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$). При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 в группе больных ГБ был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p < 0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p = 0,021$). Таким образом, было выявлено влияние VNTR-полиморфизма на функциональное состояние эндотелия и продукцию ЭТ-1 как при ГБ, так и у соматически здоровых лиц. В то же время гиперпродукция ЭТ-1 при ГБ как при 4a/4b, так и при 4b/4b генотипе отражает воздействие на сосудистый эндотелий других повреждающих факторов, например, увеличение напряжения сдвига в сосудах и изменение их растяжимости со стимуляцией эндотелиоцитов, характерных для артериальной гипертензии.

В группе соматически здоровых лиц у пациентов с 4a/4b уровень НУПС составил 7,0 [5,3; 11,7] пг/мл и был сопоставим ($p_6 = 0,152$) с уровнем НУПС у пациентов с генотипом 4b/4b – 6,5 [4,3; 8,5] пг/мл. В группе больных ГБ у пациентов с генотипом 4a/4b уровень НУПС составил 13,2 [9,9; 19,6] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ($p < 0,001$). Таким образом, у больных ГБ было выявлено влияние VNTR-полиморфизма на продукцию НУПС, чего не наблюдалось у соматически здоровых лиц. То есть гиперпродукция компенсирующего вазодилататора НУПС становится необходимой только при развитии заболевания (ГБ), сопровождающегося дисфункцией эндотелия. При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС у больных ГБ был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p < 0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p = 0,011$). То есть при ГБ гиперпродукция НУПС вызвана не только наличием VNTR-полиморфизма, а также может быть стимулирована другими воздействиями.

Заключение. У больных гипертонической болезнью наблюдалось развитие эндотелиальной дисфункции, преимущественно умеренно выраженной, проявляющейся уменьшением выраженности эндотелий-зависимой вазодилатации, гиперпродукцией эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С. Для микрососудистого эндотелия при ГБ характерно преобладание гиперреактивности эндотелиальных рецепторов (69 %) в сочетании с уменьшением продолжительности продукции и выделения вазодилататоров. Не было выявлено значимого увеличения частоты встречаемости 4a/4b генотипа при ГБ, что не позволяет с уверенностью говорить о значении VNTR-полиморфизма в развитии данного заболевания. Выявлено влияние VNTR-полиморфизма на функциональное состояние сосуда микрососудистого эндотелия и продукцию эндотелина-1 как при ГБ, так и у соматически здоровых лиц. Влияние VNTR-полиморфизма на продукцию натрийуретического пептида типа С было выявлено только у пациентов с ГБ, чего не наблюдалось у соматически здоровых лиц. Выявлено, что гиперпродукция эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С при гипертонической болезни происходит как при 4a/4b, так и при 4b/4b генотипе. Это отражает воздействие на сосудистый эндотелий других повреждающих факторов, например, увеличение напряжения сдвига в сосудах и изменение их растяжимости со стимуляцией эндотелиоцитов, характерных для артериальной гипертензии.

Список литературы

1. Баранов, В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Е. В. Баранова и др.; под ред. В. С. Баранова. – СПб. : ООО «Изд-во Н-Л», 2009. – 527 с.
2. Васькина, Е. А. Артериальная гипертензия : окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Васькина. – Новосибирск, 2004. – 38 с.
3. Воронина, Л. П. Пат. 2449282 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010132337/15; заявл. 02.08.10; опубл. 27.04.12. Бюл. №12.
4. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.10; опубл. 10.12.11. Бюл. № 34.
5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

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

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

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

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

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

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
СОЧЕТАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

В ходе лазерной доплеровской флоуметрии исследовано состояние микрососудистого эндотелия у 35 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 35 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и у 40 пациентов с сочетанием этих заболеваний путем вычисления коэффициента вазорегулирующей функции эндотелия. Изучена частота встречаемости различных типов реагирования микрососудистого эндотелия на ионофорез эндотелий-зависимого вазодилататора в группах пациентов с мононозологией (ХОБЛ, ИБС) и при коморбидной патологии (ХОБЛ+ИБС). Выявлено, что сочетание ХОБЛ+ИБС оказывает негативное влияние на состояние микрососудистого эндотелия: эндотелиальная дисфункция при коморбидной патологии выражена в большей степени, чем при мононозологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, типы реагирования микрососудистого эндотелия.

A.H. Akhmineeva, O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova

**SOME PATHOGENETIC ASPECTS OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE AND ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINATION**

During the procedure of the laser doppler flowmetry the microvascular endothelium was studied in 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 35 patients with ischemic heart disease (IHD) and in 40 patients with combination of these diseases by calculating the coefficient of the endothelium vasoregulatory function. The occurrence frequency of different types of microvascular endothelial reaction on the ionophoresis of endothelium-dependent vasodilator in the groups of patients with a single disease (COPD, IHD) and in comorbide pathology (COPD+IHD) was studied. It was found out that the COPD+IHD combination may affect the microvascular endothelium status: in the comorbide pathology the endothelial dysfunction was expressed more than in a single disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, endothelial dysfunction, microvascular endothelium reaction types.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) достаточно часто являются сопутствующими заболеваниями. В 62 % наблюдений среди больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлены сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе ИБС [4]. Социальными факторами, изменяющими стиль жизни и предрасполагающими к массовому распространению ССЗ и ХОБЛ, можно считать урбанизацию общества и нарушение экологического равновесия. Сопутствующие этим процессам малоподвижный образ жизни, курение, неправильное питание традиционно являются факторами риска ССЗ и ХОБЛ [3]. Актуальность проблемы сочетания ИБС и ХОБЛ указывает на необходимость изучения особенностей возникновения, прогрессирования клинических проявлений сочетанной патологии и совершенствования диагностических мероприятий.

Цель: изучить некоторые патогенетические аспекты сочетания ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких на основе анализа вазорегулирующей функции микрососудистого эндотелия.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Для выполнения поставленной цели в условиях ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» были обследованы пациенты с ХОБЛ 2–3 стадии (n = 35), пациенты с ИБС: стенокардией напряжения 2–3 функционального класса (n = 35) и пациенты с сочетанием ХОБЛ + ИБС (n = 40).

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной ионофоретическими пробами, в результате которых вычисляли коэффициент вазорегулирующей функции эндотелия – КЭФ [2]. На основании данных локального ионофореза ацетилхолина у каждого пациента делали заключение о типе реагирования микрососудистого эндотелия. Для определения 1 из 9 возможных типов реагирования микрососудистого эндотелия на ионофоретическое введение 5 % раствора ацетилхолина (эндотелий-зависимого вазодилатора) использовали классификацию, предложенную Л.П. Ворониной с соавторами [1]. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft, Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение. Значение КЭФ в группе больных ХОБЛ составило 0,89 ед., что было меньше 1 и указывало на развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД). Причем ЭД развивалась более чем у 95 % больных ХОБЛ, так как значение 95 перцентили КЭФ было также меньше 1 (0,95 ед.). При сравнении значения медианы КЭФ в группе больных ХОБЛ с группой соматически здоровых лиц обращает на себя внимание статистически значимое ($p = 0,00001$) снижение данного показателя в группе больных ХОБЛ – 0,89 ед. против 1,53 ед. Кроме того, в группе больных ХОБЛ интерквартильные [0,77; 0,95] и интерпроцентильные [0,72; 1,18] размахи КЭФ были визуально ниже, чем в группе соматически здоровых лиц – [1,25; 1,72] и [1,14; 1,89], соответственно, что также отражало развитие ЭД у больных ХОБЛ. В группе больных ИБС значение медианы КЭФ составило 0,78 ед. при интерквартильных и интерпроцентильных размахах [0,73; 0,89] и [0,68; 0,94], соответственно, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ($p = 0,000001$).

При сочетании ХОБЛ и ИБС значение медианы КЭФ составило 0,73 ед. при интерквартильных и интерпроцентильных размахах [0,68; 0,78] и [0,64; 0,92], что было статистически значимо ниже относительно и группы соматически здоровых лиц ($p = 0,00001$), и группы больных ИБС ($p = 0,0065$), и группы больных ХОБЛ ($p = 0,00001$). То есть коморбидное состояние (сочетание ХОБЛ + ИБС) значимо неблагоприятно в отношении выраженности эндотелиальной дисфункции по сравнению с мононозологией (ХОБЛ, ИБС). Это предположение подтверждалось при помощи Kruskal-Wallis ANOVA test, установившем статистическую значимость ($p = 0,00001$) межгрупповых различий между изучаемыми группами.

При анализе частоты встречаемости ЭД различной выраженности в исследуемых группах было установлено, что в группе больных ХОБЛ преобладала умеренная ЭД, встречающаяся у 54 % обследованных, что было статистически значимо ($\chi^2 = 6,28$; $df = 1$; $p = 0,012$) чаще по сравнению с количеством пациентов данной группы без ЭД (12 %). Выраженная ЭД была выявлена у 34 % пациентов с ХОБЛ. Различия с частотой встречаемости умеренной ЭД были статистически незначимы ($\chi^2 = 1,1$; $df = 1$; $p_2 = 0,294$). В группе больных ИБС умеренная ЭД встречалась у 46 % пациентов. Выраженная ЭД у пациентов данной группы отмечалась статистически незначимо ($\chi^2 = 0,17$; $df = 1$; $p = 0,679$) чаще, чем умеренная – в 54 % случаев. Различия частоты встречаемости умеренной и выраженной ЭД в группе больных ИБС и группе больных ХОБЛ были статистически незначимы – ($\chi^2 = 0,17$; $df = 1$; $p = 0,679$) и ($\chi^2 = 1,1$; $df = 1$; $p = 0,294$), соответственно.

В группе пациентов с коморбидным состоянием (ХОБЛ + ИБС) частота встречаемости умеренной ЭД составила 20 %, что было статистически значимо меньше по сравнению с группой больных ХОБЛ ($\chi^2 = 4,48$; $df = 1$; $p = 0,034$) и статистически незначимо меньше по сравнению с группой больных ИБС ($\chi^2 = 2,91$; $df = 1$; $p_5 = 0,089$). Выраженная ЭД в группе больных ХОБЛ + ИБС была выявлена у 80 % пациентов, что было статистически значимо чаще, чем частота встречаемости умеренной ЭД ($\chi^2 = 10,02$; $df = 1$; $p_2 = 0,001$) у пациентов данной группы. Кроме того, выраженная ЭД в группе больных ХОБЛ + ИБС встречалась статистически значимо чаще, чем в группе больных ХОБЛ ($\chi^2 = 4,36$; $df = 1$; $p_3 = 0,037$).

Проведена оценка частоты встречаемости различных типов реагирования микрососудистого эндотелия в группах пациентов с мононозологией (ХОБЛ, ИБС) и коморбидной патологией (ХОБЛ+ИБС). В группе пациентов с ХОБЛ частота выявления нормореактивно-стабильного типа (НРСТ) реагирования микрососудистого эндотелия, характеризующегося сохранной чувствительностью эндотелиальных рецепторов, стабильностью скорости, времени и объема продукции и депонирования вазодилаторов в микрососудистом эндотелии, составила 8 %. Частота выявления нормореактивно-декрементного типа (НРДТ) реагирования микрососудистого эндотелия, характеризующегося сохранной чувствительностью эндотелиальных рецепторов и уменьшением продолжительности вазодилатации, составила 46 %, что было сопоставимо с частотой выявления гипореактивно-

декрементного типа (ГипоРДТ), характеризующегося снижением чувствительности микрососудистых эндотелиальных рецепторов и уменьшением продолжительности вазодилатации микрососудов (46 % пациентов данной группы). Таким образом, для больных ХОБЛ характерна нормальная (54 %) или сниженная (46 %) чувствительность микрососудистых рецепторов в сочетании с уменьшением продолжительности вазодилатации микрососудов (92 % пациентов).

Преобладающим типом реагирования микрососудистого эндотелия в группе больных ИБС был ГипоРДТ, выявлявшийся у 57 % обследованных, что было сопоставимо с частотой встречаемости данного типа в группе больных ХОБЛ ($\chi^2 = 0,29$; $p_1 = 0,588$). Частота встречаемости НРДТ у больных ИБС, составившая 31 %, также была сопоставима с частотой встречаемости данного типа у больных ХОБЛ ($\chi^2 = 0,67$; $p_1 = 0,413$).

В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ + ИБС НРДТ реагирования микрососудистого эндотелия встречался у 15 % пациентов, что было статистически значимо реже, чем в группе больных ХОБЛ (46 %; $\chi^2 = 4,63$; $p = 0,012$) и статистически незначимо реже, чем в группе больных ИБС (31 %; $\chi^2 = 0,67$; $p_1 = 0,413$). У 85 % пациентов с сочетанием ХОБЛ + ИБС выявлялся ГипоРДТ реагирования микрососудистого эндотелия, что было статистически незначимо чаще, чем в группе больных ХОБЛ ($\chi^2 = 2,67$; $p = 0,102$), где указанный тип выявлялся у 46 % пациентов, и статистически незначимо чаще, чем в группе больных ИБС ($\chi^2 = 1,19$; $p = 0,275$), где указанный тип выявлялся у 57 % пациентов.

При ХОБЛ и при ИБС наблюдали сходные особенности реагирования микрососудистого эндотелия на ионофорез эндотелий-зависимого вазодилататора, а именно – сохранную или сниженную чувствительность эндотелиальных микрососудистых рецепторов при уменьшении продолжительности выделения и действия эндогенных вазодилататоров. У пациентов с сочетанием ХОБЛ + ИБС характерной чертой реагирования микрососудистого эндотелия являлось урежение частоты нормальной реактивности микрососудистого эндотелия и преобладание гипореактивных типов реагирования в сочетании с уменьшением продолжительности вазодилатации.

Заключение. Сочетание двух нозологических форм оказывает негативное влияние на состояние микрососудистого эндотелия, и эндотелиальная дисфункция при коморбидной патологии (сочетание ХОБЛ + ИБС) выражена в большей степени, чем при мононозолии (ХОБЛ, ИБС). Также именно при сочетании ХОБЛ + ИБС наиболее часто развивается тяжелая эндотелиальная дисфункция, которая может быть не только следствием, но и причиной развития данной коморбидной патологии.

Список литературы

1. Воронина, Л. П. Пат. 2449282 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010132337/15; заявл. 02.08.2010; опубл. 27.04.2012. Бюл. № 12.
2. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.
3. Тарасенко, О. Ф. ИБС и ХОБЛ, патофизиологические особенности клиники и лечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Ф. Тарасенко. – М., 2009. – 23 с.
4. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

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

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

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

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

УДК 611.33:616.33-089

© Г.О. Бяшимов, А.Н. Кивва, 2013

Г.О. Бяшимов¹, А.Н. Кивва²

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ВАГОТОМИИ

¹Государственный медицинский университет Туркменистана, Туркменистан

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

В экспериментах на 35 собаках изучено влияние селективно-проксимальной ваготомии на динамику морфометрических изменений слизистой оболочки желудка. Установлено поступательное снижение числа главных и обкладочных клеток слизистой оболочки желудка в течение первого года после операции, что можно рассматривать как морфологический субстрат для снижения кислотообразующей гастральной функции. Наиболее глубокие изменения в структуре слизистой оболочки желудка обнаружены через 6–12 месяцев после операции. Наряду со снижением количества главных и обкладочных клеток происходило повышение числа побочных клеток. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что дифференцировка обкладочных клеток слизистой желудка регулируется *n. vagus*. В поздние сроки после ваготомии снижение секреции соляной кислоты может быть следствием низких потенциальных секреторных возможностей функционально неполноценных незрелых обкладочных клеток.

Ключевые слова: *слизистая оболочка желудка, ваготомия, эксперимент.*

G.O. Byashimov, A.N. Kivva

MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF STOMACH MUCOUS MEMBRANE CONDITION AFTER EXPERIMENTAL VAGOTOMY

The influence of selective-proximal vagotomy on the dynamic of morphometric changes of stomach mucous membrane was studied in 35 dogs. The slow-stage decrease of main and accessory cells of stomach mucous membrane during the first year after operation was defined, it may be used as morphological substrate for decrease of acid forming gastric function. The deeper changes in the structure of stomach mucous membrane were found out after 6–12 months after operation. Alongside with decrease of number of main and accessory cells there was the increase of side cells. The results gave possibility to make a conclusion about differentiation of accessory cells in stomach mucosa was made by *n. vagus*. In later period after vagotomy the decrease of acid secretion may be the result of low potential secretory possibilities of functionally abnormal not mutual accessory cells.

Key words: *stomach mucous membrane, vagotomy, experiment.*

Введение. В настоящее время возрастает роль органосохраняющих операций в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2, 8, 10]. Самым востребованным методом является избирательная ваготомия, имеющая значимые преимущества перед резекцией желудка [1, 3, 5]. К числу таких преимуществ относятся практически отсутствие летальности; более успешная по сравнению с дооперационной терапия рецидивных язв, а также потенциальная возможность дальнейшей резекции желудка [4, 6]. На сегодняшний день в клинической практике применяются стволовая, селективно-проксимальная, серозо-мускулярная и комбинированная виды ваготомий, каждая из которых имеет преимущества и недостатки [9]. Однако самой распространенной методикой является патогенетически обоснованная селективно-проксимальная ваготомия (СПВ), приводящая к значительному снижению секреции соляной кислоты, и за счет минимальной послеоперационной летальности и инвалидизации оперированных пациентов выгодно отличающаяся от резекции желудка. Известно, что резекция желудка вызывает значительную атрофию слизистой оболочки культи органа. Что каса-

ется сведений о влиянии СПВ на слизистую оболочку желудка (СОЖ), то они носят характер единичных сообщений. Трудности при сопоставлении результатов работ, выполненных разными авторами, в значительной мере обусловлены отсутствием единых критериев оценки состояния железистого аппарата слизистой оболочки желудка. Встречаются лишь единичные работы по изучению количественных показателей СОЖ после ваготомии, что определяет актуальность работ в этом направлении.

Цель: изучить динамику морфометрических изменений СОЖ в ранние и отдаленные сроки после СПВ в эксперименте на животных.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 35 беспородных собаках примерно одинакового возраста и веса (10–15 кг). Под гексеналовым наркозом в асептических условиях 14 собакам для изучения реакции организма на оперативное вмешательство производили только лапаротомию, был осуществлен доступ к стволам n. vagus, но они не пересекались (ложная ваготомия). Эти животные составили контрольную группу. У 21 собаки произведена СПВ. Состояние СОЖ животных, выведенных из эксперимента, исследовалось в сроки 14, 60, 90, 180, 360 дней после СПВ. В зависимости от сроков наблюдения после операции выделяли 5 экспериментальных групп животных.

Из фундального отдела желудка были взяты кусочки его стенки размером $0,5 \times 0,5$ см. Для их фиксации использовали 10 % формалин. Проводку материала осуществляли по стандартной, принятой в общей морфологии методике с последующей заливкой кусочков в парафин. Полученные из парафиновых блоков срезы толщиной 6–7 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и с помощью ШИК-реакции с докраскиванием толуидиновым синим в концентрации 1 : 1000 по методике В.А. Самсонова (1971). При такой окраске четко дифференцировались главные, обкладочные и дополнительные (побочные) клетки. От животного брали 30 срезов, каждый из которых исследовали в 5 полях зрения. В срезах подсчитывали количество клеточных элементов в главной железе (в ее продольном срезе), количество клеточных элементов в желудочной ямке (главных, париетальных, добавочных), оценивали высоту желудочных ямок и толщину СОЖ. Эксперименты, содержание и выведение животных из опытов выполняли в соответствии с приказом № 755 МЗ СССР от 12.08.1977 [7].

Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Множественные сравнения между группами проводили с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса (K-W), попарные сравнения экспериментальных групп с контрольной – с помощью критерия Манна-Уитни (M-U), а сравнения в динамике между экспериментальными группами – с помощью критерия Вилкоксона (W). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Количество клеток в СОЖ у животных изучаемых групп отражено в таблице. При гистологическом исследовании препаратов в 1 группе было выявлено незначительное уплощение железистого слоя, некоторое углубление и извитость желудочных ямок. По сравнению с контрольной группой наблюдалось значительное снижение числа эпителиальных клеток в желудочных ямках (критерий Манна-Уитни 5,56; $p = 0,03$). Во всех препаратах 1 группы отмечалась очаговость изменений слизистой оболочки желудка. Главные железы становились более короткими, но располагались в большинстве полей зрения компактно, просветы их были узкими, на уровне шеек желез заполнены мукоидным секретом. Соотношение клеточных элементов в железах визуально казалось близким к норме. Однако при использовании морфометрии обнаружено, что у животных 1 группы имели место значительные сдвиги цитологической структуры СОЖ по сравнению с контрольной группой: среднее число эпителиальных клеток в главной железе снизилось до $127,08 \pm 0,41$ по сравнению с аналогичным показателем в контроле $133,5 \pm 0,61$ (критерий Манна-Уитни 4,2; $p = 0,05$). Уменьшение общего числа клеток происходило за счет главных и обкладочных (париетальных). В 1 группе по сравнению с контрольной среднее число главных клеток снизилось до $59,02 \pm 0,32$ против $70,01 \pm 0,6$ и составило 84 % от исходного (критерий Манна-Уитни 7,9; $p = 0,002$). Среднее число обкладочных клеток в фундальной железе в 1 группе составило $41,01 \pm 0,43$, что было ниже на 14,6 % (критерий Манна-Уитни 4,7, $p = 0,05$) по сравнению с контрольными животными ($48,03 \pm 0,11$). Наряду с установленными изменениями количество побочных (добавочных) клеток не изменялось: $14,03 \pm 0,17$ и $14,02 \pm 0,12$, соответственно, в 1 и контрольной группах (критерий Манна-Уитни 0,1; $p = 0,99$). Следовательно, в первые две недели после операции перестройка железистого аппарата происходила главным образом за счет снижения обкладочных и главных клеток.

Клеточный состав СОЖ у животных контрольной и экспериментальной групп

Группы	Клетки			Общее количество клеток
	Главные	Париетальные	Добавочные	
Контрольная (n = 14)	70,01 ± 0,60	48,03 ± 0,11	14,02 ± 0,12	133,5 ± 0,61
1 (n = 4)	59,02 ± 0,32	41,01 ± 0,43	14,03 ± 0,17	127,08 ± 0,41
2 (n = 4)	50,05 ± 0,90	31,03 ± 0,6	14,76 ± 0,71	113,12 ± 0,14
3 (n = 4)	44,03 ± 1,82	25,02 ± 0,3	15,62 ± 0,16	102,11 ± 0,18
4 (n = 4)	37,12 ± 1,34	23,02 ± 0,1	21,01 ± 0,4	86,12 ± 0,14
5 (n = 5)	30,06 ± 1,1	20,01 ± 0,2	25,01 ± 0,13	75,08 ± 0,81
Критерий Крускала-Уоллиса (K-W), p	K-W = 8,39; p = 0,001	K-W = 6,29; p = 0,02	K-W = 4,83; p = 0,04	K-W = 8,01; p = 0,003
Критерий Манна-Уитни (M-U), p	1-к: M-U = 7,9; p = 0,002 2-к: M-U = 8,3; p = 0,001 3-к: M-U = 8,9; p < 0,001 4-к: M-U = 9,7; p < 0,001 5-к: M-U = 9,9; p < 0,001	1-к: M-U = 4,7; p = 0,05 2-к: M-U = 5,15; p = 0,02 3-к: M-U = 7,4; p = 0,008 4-к: M-U = 8,2; p < 0,001 5-к: M-U = 9,6; p < 0,001	1-к: M-U = 0,1; p = 0,99 2-к: M-U = 0,3; p = 0,92 3-к: M-U = 0,9; p = 0,56 4-к: M-U = 4,1; p = 0,04 5-к: M-U = 5,3; p = 0,02	1-к: M-U = 4,2; p = 0,05 2-к: M-U = 5,8; p = 0,01 3-к: M-U = 7,9; p < 0,001 4-к: M-U = 8,4; p < 0,001 5-к: M-U = 8,7; p < 0,001
Критерий Вилкоксона (W), p	2-1: W = 4,52; p = 0,03 3-1: W = 6,37; p = 0,01 3-2: W = 4,92; p = 0,04 4-1: W = 5,03; p = 0,03 4-2: W = 4,92; p = 0,04 4-3: W = 4,72; p = 0,03 5-1: W = 7,91; p < 0,001 5-2: W = 6,34; p = 0,007 5-3: W = 6,01; p = 0,01 5-4: W = 4,03; p = 0,04	2-1: W = 4,71; p = 0,03 3-1: W = 5,36; p = 0,02 3-2: W = 3,95; p = 0,05 4-1: W = 5,74; p = 0,01 4-2: W = 5,03; p = 0,02 4-3: W = 2,95; p = 0,07 5-1: W = 8,13; p < 0,001 5-2: W = 7,34; p < 0,001 5-3: W = 4,03; p = 0,05 5-4: W = 2,11; p = 0,09	2-1: W = 0,98; p = 0,91 3-1: W = 1,98; p = 0,32 3-2: W = 2,03; p = 0,30 4-1: W = 5,21; p = 0,03 4-2: W = 5,09; p = 0,03 4-3: W = 4,56; p = 0,04 5-1: W = 6,72; p = 0,006 5-2: W = 6,67; p = 0,006 5-3: W = 6,02; p = 0,007 5-4: W = 4,73; p = 0,04	2-1: W = 4,83; p = 0,03 3-1: W = 5,01; p = 0,02 3-2: W = 4,27; p = 0,03 4-1: W = 5,65; p = 0,01 4-2: W = 5,34; p = 0,01 4-3: W = 4,67; p = 0,04 5-1: W = 8,21; p < 0,001 5-2: W = 7,95; p < 0,001 5-3: W = 6,14; p = 0,02 5-4: W = 4,83; p = 0,04

Во 2 и 3 группах изменения СОЖ становились более выраженными и приобретали диффузный характер. Визуально состояние слизистой оболочки практически во всех препаратах расценивали как умеренно и даже значительно выраженный атрофический гастрит. Желудочные ямки были обычной глубины, но на фоне общего истончения слизистой они занимали примерно $\frac{1}{2}$ ее толщины, главные железы стали короче, просветы их шире, иногда кистозно расширены. По сравнению с 1 группой во 2 группе общее число клеток в фундальной железе статистически значимо уменьшилось до $113,12 \pm 0,14$ за счет снижения числа главных и обкладочных клеток, соответственно, до $50,05 \pm 0,9$ и $31,03 \pm 0,6$. В 3 группе общее число клеток в фундальной железе поступательно снижалось и составило $102,11 \pm 0,18$ со снижением количества главных и обкладочных клеток до уровней $44,03 \pm 1,82$ и $25,02 \pm 0,3$, соответственно. При этом наблюдалась лишь тенденция к увеличению количества побочных клеток в 3 группе ($15,62 \pm 0,16$), не достигшая статистической значимости по сравнению с 1 и 2 группами.

Таким образом, в течение трех месяцев после операции у собак наблюдалось поступательное снижение главных и обкладочных клеток в главной железе СОЖ, что можно рассматривать как морфологический субстрат для снижения кислотообразующей функции желудка.

Наиболее глубокие изменения в структуре слизистой оболочки культи желудка обнаружены в 4 и 5 группах. На фоне резкого истончения слизистой оболочки желудка ямки казались глубокими, местами извиты и расширены. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка носили диффузный характер, главные железы выглядели резко укороченными, располагались в виде мелких разрозненных комплексов или отдельных трубок, их просветы расширены, общее число клеток в главной железе еще более уменьшилось и по сравнению с исходными данными снизилось наполовину. Число главных клеток в 4 группе уменьшилось до $37,12 \pm 1,34$. Содержание обкладочных клеток в 4 группе по сравнению с контрольной группой снижалось в 2 раза (критерий Манна-Уитни 8,2; $p < 0,001$), главных клеток – на 47,1 % (критерий Манна-Уитни 9,7; $p < 0,001$), а побочных клеток повышалось в 1,5 раза (критерий Манна-Уитни 4,1; $p = 0,04$). Следовательно, в течение эксперимента прослеживалась динамика к постепенному нарастанию атрофических изменений, вплоть до резко выраженного атрофического гастрита. В 5 группе дальнейшего нарастания атрофических изменений в слизистой оболочке желудка не наблюдалось. Несмотря на значительные отклонения в количестве отдельных видов клеточных элементов главной железы, в эпителиальной структуре произошла заметная перегруппировка. В 5 группе по сравнению с контрольной группой содержание главных клеток снизилось на 57,1 % (критерий Манна-Уитни 9,9; $p < 0,001$), обкладочных клеток – на 58,3 % (критерий Манна-Уитни 9,6; $p < 0,001$), а количество побочных клеток повысилось на 78,6 % (критерий Манна-Уитни 5,3; $p = 0,02$). При этом общее количество клеток уменьшилось на 43,8 % (критерий Манна-Уитни 8,7; $p < 0,001$).

Таким образом, проведенные морфометрические исследования показали, что снижение количества активных эпителиальных клеток главной железы СОД после СПВ происходило за счет повышения незрелых клеточных элементов.

Выводы.

1. Дифференцировка обкладочных клеток СОЖ регулируется *p. vagus*.
2. В поздние сроки после СПВ снижение секреции соляной кислоты может быть следствием низких потенциальных секреторных возможностей функционально неполноценных незрелых обкладочных клеток.

Список литературы

1. Агаев, Б. А. Хирургическое лечение патологических синдромов после резекции желудка и ваготомии / Б. А. Агаев, Ф. С. Курбанов, З. Т. Ширинов // *Surgery (Азербайджан)*. – 2005. – № 2. – С. 8–14.
2. Белоцкая, Л. В. Морфофункциональные толстокишечные нарушения после ваготомии в эксперименте и клинике / Л. В. Белоцкая, С. Ю. Чистохин, Е. М. Гордиенко // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2010. – № 3. – С. 202–205.
3. Винокуров, М. М. Тактика лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением / М. М. Винокуров // *Хирургия*. – 2008. – № 2. – С. 33–36.
4. Данилов, А. М. Опыт лечения больных с постваготомическими синдромами / А. М. Данилов, А. П. Михайлов, А. Н. Напалков // *Вестник хирургии*. – 2002. – Т. 161, № 1. – С. 29–32.
5. Казымов, И. Л. Кровотечения из рецидивных язв по резекции желудка и ваготомии / И. Л. Казымов, А. Г. Мехдиев // *Хирургия*. – 2008. – № 2. – С. 37–42.
6. Лобанков, В. М. Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века / В. М. Лобанков // *Хирургия*. – 2005. – № 1. – С. 58–64.
7. Приказ Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». – Режим доступа : <http://rudoctor.net/medicine2009/bz-sv/med-rqgac.htm>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 09.04.2012.
8. Черноусов, А. Ф. Селективная проксимальная ваготомия / А. Ф. Черноусов, Ф. Л. Шестаков. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 160 с.
9. Beyrouti, M. I. Anastomotic ulcer after vagotomy for duodenal ulcer / M. I. Beyrouti, R. Beyrouti, N. Dhieb et al. // *Tunis Med*. – 2005. – Vol. 83, № 6. – P. 335–340.
10. Lo Menzo, E. Laparoscopic revision of gastrojejunostomy and vagotomy for intractable marginal ulcer after revised gastric bypass / E. Lo Menzo, N. Stevens, M. Kligman // *Surg. Obes. Relat. Dis*. – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 656–658.

Бяшимов Гурбан Османович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, Государственный медицинский университет Туркменистана, Туркменистан, 744036. г. Ашхабад, ул. Арчабиль шаелы, д. 18, тел.: (+99312) 92-67-74, e-mail: medgurosmann@mail.ru.

Кивва Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел. (863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru.

УДК616.4;616-01/09;616-7

© О.Б. Гордеева, 2013

О.Б. Гордеева

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, г. Москва

Вопросы диагностики анемии хронического воспаления являются весьма актуальными, особенно в педиатрической практике. Появление новых данных о патогенезе анемии, развивающейся на фоне хронических заболеваний, способствует развитию современных диагностических систем и совершенствованию подходов к терапии. Вместе с тем могут возникнуть и новые вопросы, ответы на которые можно получить при тесном сотрудничестве клинической и лабораторной служб.

Ключевые слова: анемия хронического воспаления, параметры обмена железа, индексы красной крови.

O.B. Gordeeva

THE MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS OF THE ANEMIA, DEVELOPED IN CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN

The questions of diagnostics of anemia of chronic inflammation are very actual especially in pediatric practice. The appearance of new data about pathogenesis of anemia developed on the base of chronic diseases promotes development of modern diagnostic systems and improvement of approaches to therapy. But together with it the new questions may arise, the answers to which can be received in close cooperation of clinical and laboratory services.

Key words: anemia of a chronic inflammation, parameters of iron exchange, indexes of red blood.

Введение. Информация об особенностях эритропоэза и обмена железа при анемии хронического воспаления необходима для выбора адекватного лечения, так как, получая результаты анализа периферической крови, врач зачастую сталкивается с проблемой правильной оценки изменений в гемограмме. В своей работе мы постарались затронуть основные моменты диагностики анемии хронического воспаления (АХВ) и рассказать о новых диагностических тестах, способных оказать содействие врачу в оценке обмена железа и выборе тактики лечения пациента. В настоящее время известно, что в своей практике для оценки анемии врач, чаще всего, использует такие показатели красной крови, как уровень гемоглобина, значения индексов красной крови, определяемые с помощью гематологического анализатора, и дополнительно – уровень железа в сыворотке крови. При снижении уровня гемоглобина и сывороточного железа назначаются препараты железа. Иногда в дополнение к вышеупомянутым показателям гемограммы исследуют уровень общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и ферритина. При анемическом синдроме у пациента имеет место железодефицитная анемия (ЖДА) или развивается функциональный дефицит железа (ФДЖ). В большинстве случаев, видя снижение уровня гемоглобина, врач может предположить ЖДА как наиболее часто встречающийся вид анемии среди населения. Однако не следует забывать о таком состоянии, как ФДЖ, впервые описанном в 1997 г. [8], при котором железо в организме высвобождается недостаточно быстро для обеспечения возросших потребностей костного мозга в процессе образования новых эритроцитов, несмотря на адекватные или даже увеличенные общие запасы железа в организме. Именно ФДЖ является наиболее частой причиной недостаточной эффективности терапии рекомбинантным эритро-

позтином (р-ЭПО) [3]. Кроме того, коррекция ФДЖ обеспечивает оптимальный режим р-ЭПО-терапии и способствует рациональному использованию данного препарата. Анемия хронического воспаления (АХВ) по частоте встречаемости стоит на втором месте после ЖДА среди всех видов анемий в детском возрасте и развивается у пациентов с инфекцией, воспалением, неоплазиями и может длиться более 1–2 месяцев. Этот вид анемии можно назвать также цитокинмедирированной анемией.

Цель: оценить индексы красной крови и новые сывороточные параметры обмена железа при анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями и сравнить их с показателями здоровых детей.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 122 ребенка с хроническими воспалительными системными заболеваниями (ХВЗ) с уровнем гемоглобина меньше 120 г/л, 20 пациентов с острыми инфекциями (ОИ), 33 пациента с ЖДА и 50 здоровых детей, проходивших профилактическое обследование. Анализ венозной крови, стабилизированной антикоагулянтом К2-ЭДТА, проводили с помощью анализатора Sysmex –ХТ-2000i (Япония). Анализ сывороточных показателей определяли в сыворотке крови с помощью анализатора Access, и DxС (Beckman Coulter, США)). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы статистики SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Количественные данные представлены в виде медиан. Все упомянутые различия были статистически значимы при $p < 0,01$ при сравнении с группой здоровых детей [1].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследований представлены в таблице 1, из которой видно, что у пациентов во всех группах наблюдалось снижение уровня гемоглобина и сывороточного железа при незначительном отклонении от нормальных значений показателей красной крови на фоне острых и хронических воспалительных реакций. При оценке эритроцитарных индексов и показателя содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) выясняется, что микроцитарная анемия развивается как при ЖДА, так и на фоне ОИ. Отметим, что во всех группах пациентов содержание сывороточного железа (СЖ) было ниже референсных интервалов. Наибольшее снижение СЖ и Ret-He наблюдалось при ОИ, что совпадало с более высоким значением маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). У пациентов с воспалительными заболеваниями отмечали повышенное содержание ферритина в крови. Как известно, ферритин – это белок, депонирующий железо, однако он может проявлять свойства острофазного белка, что более выражено при ОИ, превышая нормальные значения в десятки раз, и не позволяет правильно оценивать запасы доступного железа. Поэтому не рекомендуется использовать его в диагностике анемического синдрома для оценки запасов железа, так же, как и СЖ при ОИ, ХВЗ. Значения среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) были статистически значимо ниже при ЖДА и ОИ ($p < 0,01$) при одновременном снижении показателя Ret-He, отражающего доступность железа в данный момент времени для системы эритрон. Но если при ЖДА снижение Ret-He связано с малыми запасами железа в депо, то при воспалении – с его недоступностью (нарушен выход из депо в кровь). Еще одним показателем обмена железа принято считать трансферрин – белок, отвечающий за перемещение железа и зависящий от уровня эстрогенов, функции печени и почек, что также ограничивает его использование в диагностике. Трансферрин проявляет себя как отрицательный острофазный белок, что подтверждается данными исследованиями, так как при самом высоком значении СРБ наблюдается самое низкое значение трансферрина. Исследуемые параметры статистически значимо $p < 0,01$ отличались от группы здоровых детей.

Таблица 1

Индексы красной крови и показатели обмена железа

Показатели	ХВЗ	ОИ	ЖДА	Здоровые (референсный интервал, перцентили, 25–75 %)
Hb, г/л	115	116	98	123–144
MCV, фл	82	78,7	77,5	80,1–85,2
MCH, пг	25,1	26,2	24	27,7–29,1
MCHC, г/л	308	329	308	341–349
Ret-He, пг	30,8	25,7	27,1	31,9–33,8
Fe, мкмоль/л	7,7	4,2	4,5	14,6–23,0
СРБ, мг/л	28	45	1,3	0–1,1
Ферритин, нг/мл	99,9	137	9,9	21,8–34,0
Трансферрин, мг/дл	278	220	335	255–297

Таким образом, широко применяемые врачами тесты не способствуют адекватной оценке метаболизма железа, особенно на фоне воспалительных изменений в организме. Какие же современные тесты должны быть в арсенале врача?

В настоящее время известно несколько показателей, способных помочь врачу в правильной оценке функционирования системы эритрона, выявлению отклонений в метаболизме железа. Одним из новых тестов является растворимый трансферриновый рецептор (р-ТФР) – белок на поверхности клеток, нуждающихся в железе, обеспечивающий перенос ионов железа в клетку с ее поверхности внутрь. Важно то, что этот показатель не зависит от воспаления, заболеваний печени, почек, гормонального дисбаланса и суточного ритма, в отличие от вышеупомянутых СЖ, ферритина, трансферрина [2]. В данной работе подтвержден факт повышения уровня р-ТФР на фоне ЖДА в сыворотке крови, в отличие от группы пациентов с ОИ и ХВЗ, при которых эти показатели повышены незначительно (табл. 2).

Таблица 2

Современные маркеры, используемые для оценки метаболизма железа (значения медиан показателей)

Показатели	ХВЗ	ОИ	ЖДА	Здоровые (референсный интервал)	Здоровые (референсный интервал, перцентили, 25–75 %)
IL-6, пг/мл	352	46,7	6,7	2,1	1,7-3,5
Р-ТФР, мМЕ/мл	22	25,4	37,8	19,6	17,8-21,7
ЭПО, мМЕ/мл	46	13,7	22	7,2	6,3-8,1
Гепцидин, нг/мл	124	222	43,2	39	34,2-71,4
Ret-He, пг	30,8	25,7	27,1	32,1	31,9-46,2

Еще одним новым маркером оценки статуса железа в организме является гепцидин, который регулирует обмен железа через белок ферропортин. Иницирует выработку гепцидина провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (IL-6). Из представленных в таблице 2 данных видно, что повышенные уровни IL-6, и гепцидина наблюдаются как при ОИ, так и при ХВЗ. Однако более выраженное повышение уровня гепцидина отметили при ОИ, а IL-6 при ХВЗ, что, возможно, связано с каскадным механизмом высвобождения цитокинов. Наиболее ранним маркером эффективности эритропоэза и доступности железа сможет служить показатель Ret-He, определяющий функциональную доступность железа и возможность его встраивания в гемоглобин эритроцита. Этот показатель был снижен у пациентов с ОИ и ЖДА по сравнению с другими группами пациентов. Сравнительная оценка данного показателя с индексами красной крови упоминалась ранее. Как видно из данных таблицы 2 повышение уровней гепцидина и IL-6 наблюдается на фоне воспалительных изменений в организме как острых, так и хронических, что не отмечено в группе пациентов с ЖДА. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах резко снижается на фоне ОИ и отражает выраженную блокаду железа внутри клетки, что можно расценивать как защитный механизм. При ХВЗ отмечены наиболее высокие уровни ЭПО в сыворотке на фоне практически нормальных значений р-ТФР, что свидетельствует о различных патогенетических механизмах развития анемического синдрома при ХВЗ и ЖДА. Для оценки статуса железа можно использовать расчетный показатель р-ТФР индекс (отношение р-ТФР к логарифму ферритина). Чем выше индекс, тем меньше запасы железа [6, 7]. На основании данных ряда исследований как российских, так и зарубежных ученых [2, 4, 5] можно рекомендовать пациентам с АХВ и ЖДА дополнительную терапию железом после тщательной диагностики с использованием индексов насыщения трансферрина и логарифма ферритина параллельно с ретикулоцитарными и эритроцитарными индексами.

Заключение. Анемия у детей с ОИ и ХВЗ в той или иной степени отражается как на эритроцитарных индексах, так и на маркерах обмена железа. Эти данные могут быть использованы для совершенствования диагностики анемии при воспалительных заболеваниях у детей. В алгоритме лабораторного обследования больного, необходимом для уточнения причины анемии, в дополнение к клеточному составу крови и уровню гемоглобина необходимо использовать ретикулоцитарные параметры для оценки состояния эритропоэза, адекватности его стимуляции и жизнеспособности циркулирующих эритроцитов. Комплексная оценка параметров обмена железа незаменима для диагностики анемического синдрома и выбора терапии.

Список литературы

1. Баранов, А. А. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей / А. А. Баранов, Е. Л. Семикина, О. С. Мельничук и др. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 17–21.
2. Бокова, Е. В. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей / Е. В. Бокова, Е. С. Ковригина, А. Г. Румянцев и др. // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 47–52.
3. Румянцев, А. Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов. – М. : Медпрактика, 2003. – 448 с.
4. Шилов, В. Ю. Анемия при хронической болезни почек : патогенез, диагностика и лечение / В. Ю. Шилов, Н. Н. Хасабов, В. М. Ермоленко // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 28–35.
5. Corwin, H. L. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients / H. L. Corwin, A. Gettinger, T. C. Fabian et al. // The New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357, № 10 – P. 965–976.
6. Fleming, R. E. Iron and inflammation : cross-talk between pathways regulating hepcidin / R. E. Fleming // J. Mol. Med. – 2008. – Vol. 86, № 5. – P. 491–494.
7. Thomas, C. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency / C. Thomas, L. Thomas // Clin Chem. – 2002. – Vol. 48, № 7. – P. 1066–1076.
8. Vaziri, N. D. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome / N. D. Vaziri // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 38. – P. 1–8.

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, врач педиатр, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-59, e-mail: obr@yandex.ru.

УДК 616-022.6-053.3-07

© В.И. Журавлев, Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова, 2013

В.И. Журавлев¹, Г.А. Харченко², О.Г. Кимирилова²

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ К ВИРУСУ «АСТРАХАНЬ-12»

¹ФГУЗ «Астраханская противочумная станция» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Представлены результаты изоляции из крови лихорадящего больного арбовируса, получившего название «Астрахань-12» и создания на основе его антигенов диагностической тест-системы иммуноферментного анализа (ИФА) для обнаружения антител класса М и G в сыворотках крови больных и реконвалесцентов.

Ключевые слова: арбовирусы, иммуноферментный анализ, разработка метода.

V.I. Zhuravlev, G.A. Hurchenko, O.G. Kimirilova

THE WORKING-OUT OF TECHNOLOGY IN RECEIVING THE DIAGNOSTIC TEST-SYSTEM TO VIRUS «ASTRAKHAN-12»

The results of isolation from the blood of feverish patient, type arbovirus, having got the name «Astrakhan-12» and creation on its' base the antygene of diagnostic test system of immunoenzyme analysis (IEA) for discovery of antibodies of class M and G in the blood resum of patients and recovering persons are represented.

Key words: arbovirus, immune-enzyme analysis, working-out of method.

Введение. В связи с активацией природных очагов проблема арбовирусных инфекций продолжает оставаться актуальной для врачей всех специальностей. В настоящее время на территории Астраханской области установлена циркуляция 10 арбовирусов: Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), лихорадки Западного Нила (ЛЗН), Тягиня, Инко, Батаи, Синдбис, УкуниEMI, Дхори, Бханджа, штамм № 913/64.

Полиморфизм клинических проявлений арбовирусных инфекций и трудность дифференциальной диагностики требуют разработки новых систем специфической диагностики [1, 2, 3].

Примером частичного решения этих задач может служить изоляция из крови лихорадящего больного арбовируса, условно названного «Астрахань-12», а также создание на основе его антигенов диагностической тест-системы иммуноферментного анализа (ИФА) для обнаружения антител класса М и G в сыворотках крови больных реконвалесцентов.

Цель: разработать и усовершенствовать методы серологической диагностики арбовирусных инфекций.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования служили пробы крови и парные сыворотки от 56 больных детей в возрасте от 5 до 14 лет, лечившихся в детских отделениях ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» с диагнозом серозный менингит или лихорадочное заболевание неясного генеза. Кровь от больных в остром периоде (вторые-третьи сутки от начала заболевания) использовали для интрацеребрального заражения биопробных животных – новорожденных белых мышей (НБМ). Парные сыворотки крови больных исследовали на наличие антител класса М и G к десяти арбовирусам и штамму «Астрахань-12» в различных вариантах ИФА.

В работе использовали диагностические тест-системы ИФА, сахарозоацетоновые антигены (САА) и иммунные асцитные жидкости к вирусам КГЛ, ЛЗН, Тягиня, Инко, Синдбис, Батаи, Бханджа, Дхори, УкуниEMI и штамму № 913/64 производства ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России). При определении иммуноглобулинов класса М и G человека использовали антивидовые иммунопероксидазные конъюгаты (ИПК) производства НПО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Результаты исследования и их обсуждение. Из тринадцати проб крови от больных острыми лихорадящими заболеваниями в начальном периоде болезни изолированы два штамма вируса Лихорадки Западного Нила и выделен вирусный изолят № 12 (от больной Ш.), получивший впоследствии наименование «Астрахань-12».

Больная Ш., 9 лет, проживающая в г. Астрахани, заболела остро. Госпитализирована на второй день заболевания с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция, нейротоксикоз. Клиническими признаками инфекции были: лихорадка 38,5° С в течение 4 суток, головная боль, рвота, катаральные явления в ротоглотке, увеличение печени на 1,5 см. В крови лейкопения, увеличение СОЭ, биохимические признаки поражения печени (билирубин 35 мкмоль с преобладанием прямой фракции, АЛТ-2,1 мкмоль). Маркеры вирусных гепатитов не обнаружены, моча и копрограмма без изменений. Клинический диагноз – вирусный гепатит недифференцированный. Из эпиданамнеза: проживает в частном секторе пригорода Астрахани, отмечает постоянные контакты с домашними животными, птицами, кровососущими насекомыми.

На 2 и 12 день заболевания у больной проводили забор крови для клинических лабораторных исследований. Часть материала была передана в лабораторию экологии и индикации возбудителей природно-очаговых инфекций ФГУЗ «Астраханская противочумная станция» Роспотребнадзора. Из кровяного сгустка в лаборатории приготовили 10 % суспензию на растворе Хенкса с антибиотиками, центрифугировали материал 15 мин при 8 000 об/мин на холоде. Надосадочную жидкость использовали для интрацеребрального заражения 2–3-дневных НБМ и исследования в ИФА. Антигены вирусов КГЛ, ЛЗН, Тягиня, Инко, Синдбис, Батаи, Бханджа, Дхори, УкуниEMI и штамма № 913/64 не выявлены. На 7 сутки у части биопробных животных появились признаки инфицирования – анорексия, адинамия, судороги, параличи задних конечностей. Мозг больных животных использовали для последующих пассажей. К восьмому пассажу был закреплен инкубационный период (6 суток), определена патогенность для 2–3-дневных НБМ ($\lg LD_{50}/мл - 5,62$) и проведено накопление вирусосодержащего материала. Из вирусосодержащей суспензии мозга НБМ готовили антиген методом сахарозоацетоновой экстракции по общепринятой методике. Затем леофильно высушенный антиген тщательно гомогенизировали и добавляли 0,05 М карбонат-бикарбонатный буфер (КББ) pH = 9,6 из расчета 0,5 мл на один мозг. Смесь инкубировали 18 часов на холоде при постоянном перемешивании и цен-

трифугировали 1 час при 10 000 об/мин. Концентрацию антигена проводили добавлением к супернатанту до 4 % полиэтиленгликоля (ПЭГ 6000 «Serva»). Инкубировали смесь 2 часа при 4° С, периодически перемешивая. После центрифугирования (на холоде в течение 1 часа при 10 000 об/мин) осадок тщательно ресуспендировали в 0,05 М КББ pH = 9,6 в объеме из расчета 0,2 мл на один изначально взятый мозг. Очищенный антиген разливали по 100 мкл в микропробирки и хранили при -70° С. Первичную идентификацию вирусного изолята «Астрахань-12» проводили в прямом варианте ИФА. Планшеты Flow Laboratories (Англия) в течение 18 часов при 4° С сенсибилизировали очищенным антигеном вируса «Астрахань-12» в разведении 1 : 100 на 0,05 М КББ pH = 9,6. После трехкратной промывки 0,15 М фосфатно-солевым буферным раствором (pH = 7,4), содержащим 0,1 % твина-20 (ФБР-Т), в лунки вносили 1 % альбумин по 200 мкл и инкубировали 1 час при 37° С. Планшеты трижды отмывали раствором ФБР-Т. В вертикальные ряды планшет вносили по 100 мкл иммунных асцитных жидкостей (ИАЖ) к вирусам штаммов, № 913/64, ЛЗН, КГЛ, Тягиня, Инко, Синдбис, Батаи, Бхаджа, Дхори, Укуниими и нормальные иммуноглобулины мышей, в разведениях от 1 : 500 до 1 : 64 000 на растворе ФБР-Т-альбумин. После инкубации в течение 1 часа при 37° С и трехкратной промывки в каждую лунку планшета добавляли по 100 мкл антимышинного иммунопероксидазного конъюгата к Ig G (H- и L- цепям) мышей производства ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» РАМН в рабочем разведении. Планшеты инкубировали 1,5 часа при 37° С, затем пятикратно по 3 мин промывали раствором ФБР-Т и подсушивали на воздухе. В лунки вносили по 100 мкл субстрат-индикаторной смеси: фосфат-цитратного буфера pH = 5,0, содержащего 0,4 мг/мл ортофенилендиамина «Sigma» и 0,006 % перекиси водорода. Реакцию останавливали по мере проявления окраски через 20–30 мин добавлением 50 мкл 4 н раствора серной кислоты. Учет результатов проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе – АИФЦ-01С (Россия). За титр реакции принимали максимальное разведение ИАЖ, при котором оптическая плотность в 2,1 раза превышала таковую в отрицательном контроле.

При серологической идентификации штамма «Астрахань-12» в прямом ИФА было установлено, что антигены вируса тесно взаимодействуют с ИАЖ к штамму № 913/64 при разведении до 1 : 64 000, с ИАЖ к штамму № 913/64 при разведении до 1 : 32 000. Антигены вируса «Астрахань-12» слабо взаимодействовали с поликлональными ИАЖ к вирусу ЛЗН в разведении 1 : 500 и не реагировали с коммерческими препаратами ИАЖ к представителям других родов арбовирусов и нормальными иммуноглобулинами мышей. Для определения общности антигенной структуры вируса «Астрахань-12», вирусов ЛЗН и штамма № 913/64 использовали непрямой вариант ИФА с коммерческими тест-системами производства ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России). Для этого лунки планшетов сенсибилизировали иммуноглобулинами из ИАЖ к вирусам ЛЗН и штамма № 913/64. После промывки и блокировки свободных участков альбумином в параллельные ряды вносили разведения от 1 : 200 до 1 : 12 800 САА вирусов «Астрахань-12», ЛЗН и штамма № 913/64, приготовленных по единой методике и стандартизованных по белку (100 мкг/мл). Связавшиеся антигены выявляли ИПК к вирусам ЛЗН и штамма № 913/64. В тест-системе ИФА к вирусу ЛЗН гомологичные антигены выявляли в разведении 1 : 12 800, антигены вируса «Астрахань-12» только 1 : 200, антигены штамма № 913/64 и нормальные мозговые антигены (отрицательный контроль) не выявляли. В тест-системе к вирусу штамм № 913/64 выявляли только гомологичные антигены в титре 1 : 6 400 и антигены вируса «Астрахань-12» в разведении 1 : 3 200.

Заключение. На основании полученных данных можно сделать предположение о наличии глубоких антигенных связей вируса «Астрахань-12» с группой неклассифицированных арбовирусов, выделенных ранее из объектов окружающей среды, представленных штаммами № 913/64. В то же время изолированный из крови лихорадящего больного вирус «Астрахань-12» отличается от них по своим биологическим свойствам. При исследовании клинического материала от 56 больных детей у 14 (25 %) выявлены антитела к вирусу «Астрахань-12» и диагностическая динамика их титров. Изоляция этиологического фактора заболевания и выявление антител в сыворотках крови больных с характерными клиническими проявлениями делают возможным выделение новой нозологической формы инфекционной патологии – Астраханской арбовирусной инфекции.

Список литературы

1. Гришанова, А. П. Серологическая диагностика арбовирусных инфекций в Астраханской области в 1999–2000 гг. / А. П. Гришанова, А. Р. Азарян, Т. Е. Инкина // Природно-очаговые особо опасные инфекции на юге России их профилактика и лабораторная диагностика. – Астрахань : ГП АО «ИПК Волга», 2001. — С. 313–315.

2. Львов, Д. К. Выделение вируса лихорадки Западного Нила от больных людей в период эпидемической вспышки в Волгоградской и Астраханской областях / Д. К. Львов, А. М. Бутенко, О. П. Вышемирский // Вопросы вирусологии – 2002. – № 3. – С. 9–12.

3. Львов, Д. К. Лихорадка Западного Нила / Д. К. Львов, В. Б. Писарев, В. А. Петров, Н. В. Григорьева. – Волгоград : ГУ Издатель, 2004. – 101 с.

Журавлев Виталий Иванович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, ФГУЗ «Астраханская противочумная станция» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Кубанская, д. 3, тел.: (8512) 33-37-00, e-mail: antichum@astranet.ru.

Харченко Геннадий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 31-05-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Кимирилова Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 31-05-46, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК616.24-002.191-053.3

© С.А. Красовский, Д.Ф. Сергиенко, А.А. Степанова, Н.В. Петрова, 2013

С.А. Красовский¹, Д.Ф. Сергиенко², А.А. Степанова³, Н.В. Петрова³

ГЕНО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

²ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

³ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, г. Москва

Определено, что для «тяжелых» генотипов муковисцидоза характерно раннее установление диагноза, наоборот, при «мягком» генотипе – более позднее, преимущественно в подростковом и зачастую во взрослом возрасте. В структуре грамотрицательной флоры определена большая частота высева *Burkholderia cepacia* (В. серасия) среди пациентов с «тяжелым» генотипом. Не выявлено различий между «мягкими» и «тяжелыми» генотипами по респираторному и нутритивному статусу, частоте бронхолегочных осложнений, желчекаменной болезнью и остеопорозом. Сахарный диабет, цирроз печени, кишечная непроходимость встречались только у «тяжелых» генотипов.

Ключевые слова: муковисцидоз, «мягкие» генотипы, «тяжелые» генотипы, гено-фенотипические связи.

S.A. Krasovskiy, D.F. Sergienko, A.A. Stepanova, N.V. Petrova

GENO-PHENOTYPE RELATIONSHIP IN ADULT PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

It was determined that the «heavy» cystic fibrosis genotypes characterized by early-tion established the diagnosis, on the contrary, with a «soft» genotype – later, mostly in sub-sprout and often in adulthood. The structure of the gram-negative flora of ethylene higher rate of seeding *Burkholderia cepacia* among patients with «severe» genotype was defined. The differences between «soft» and «severe» genotypes on respiratory and Nutritive-Nome status, incidence of bronchopulmonary complications of cholelithiasis and osteoporosis was not revealed. Diabetes, cirrhosis of the liver, intestinaobstruction were exclusive to the «heavy» genotypes.

Key words: cystic fibrosis, «mild» genotypes «severe» genotypes, genotype-phenotype relation.

Введение. Муковисцидоз (МВ) – наследственная патология с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленная мутацией гена МВ, которая приводит к нарушению функции расположенного в апикальной части мембран экзокринных желез хлорного канала. Секрет экзокринных желез приобретает чрезмерную вязкость и обезвоженность, что обуславливает ряд патологических про-

цессов в различных органах и системах: гнойно-обструктивный бронхит с формированием бронхоэктазов, аутолиз ткани поджелудочной железы, цирроз печени, желчекаменная болезнь, обструктивная азооспермия.

Ген MB располагается на длинном плече 7 хромосомы в области q31, имеет протяженность 250 000 пар нуклеотидных оснований, включает в себя 27 экзонов. До настоящего времени выделено более 1900 мутаций и полиморфизмов. Мутации гена муковисцидозного трансмембранного регулятора белка (MBTP), согласно Европейскому консенсусу, подразделяются на пять классов в зависимости от механизма, нарушающего функцию белка [4].

Мутации I–III классов (так называемые «тяжелые») определяют более глубокое нарушение функции, IV–V классов (так называемые «мягкие») – некоторую остаточную активность хлорного канала. В компаунд-гетерозиготном состоянии эффект «мягкой» мутации доминирует над эффектом «тяжелой». Среди взрослых пациентов доля «мягких» генотипов значительно выше, чем у детей [2], что определило актуальность настоящей работы.

Цель: выявить гено-фенотипические взаимосвязи у взрослых больных муковисцидозом, исследовать влияние «тяжести» генотипа на диагностику MB, респираторный и нутритивный статус, микробиологический профиль бронхиального дерева, наличие и частоту различных легочных и внелегочных осложнений.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 286 взрослых больных, в том числе 34 умерших, с подтвержденным диагнозом муковисцидоз, у которых была возможность идентификации «тяжести» генотипа: для «тяжелого» обязательное наличие мутаций I–III класса, для «мягкого» – хотя бы одной мутации IV–V классов. Пациенты наблюдались в центрах MB Москвы и Астрахани.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови выполняли с помощью набора реактивов для выделения DNAprep100 (DIAtom™, Россия) по протоколу производителя. Для исследования одиннадцати инсерционно/делеционных мутаций (CFTRdels2,3, F508del, I507del, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821delT, L138ins, 604insA, 3944delTG) использовали методику мультиплексной амплификации. Для регистрации семи точковых мутаций (G542X, W1282X, N1303K, R334W и 3849+10kbC>T, S1196X, 621+1G>T, E92K) использовали метод аллель-специфичного лигирования с последующей амплификацией. 15 больным проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования на приборе фирмы Applied Biosystems (США) согласно протоколу фирмы-производителя.

В ходе изучения анамнеза оценивали следующие данные: возраст установления диагноза и манифестации бронхолегочного и кишечного синдромов, хлориды пота при проведении потового теста, микробиологический профиль бронхиального дерева, наличие легочных и внелегочных осложнений (легочная гипертензия, гипоксемическая дыхательная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, желчекаменная болезнь, низкая костная масса, кишечная непроходимость). Определяли антропометрические показатели (рост, масса тела). Нутритивный статус оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). Функция внешнего дыхания проводилась одним специалистом в соответствии с критериями ERS/ATS на аппарате MasterScreen Body (Erich Jaeger GmbH, Германия). Оценивали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Изменение или сохранение функции поджелудочной железы подтверждалось на основании клинической картины (наличие или отсутствие стеатореи), исследования копрограммы и/или фекальной эластазы, панкреатической недостаточностью считали наличие в копрограмме достаточного количества нейтрального жира и/или уровень эластазы-1 менее 200 мкг/г.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., США). В зависимости от вида распределения данные представлены как среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись критерий Стьюдента (t) или критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. «Мягкий» генотип определен у 90 больных, «тяжелый» у 196 пациентов. Наиболее частый «тяжелый» генотип F508del/F508del был выявлен у 88 больных, самый частый «мягкий» генотип F508del/3849+10kbC>T – у 26 пациентов.

Результаты сравнительного анализа «мягких» и «тяжелых» генотипов представлены в таблицах 1–3.

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа: установление диагноза

Варианта	«Мягкие» генотипы	«Тяжелые» генотипы	р
Возраст установления диагноза, годы	14,6	1,9	< 0,001
Диагноз во взрослом возрасте, %	34,4	5,6	< 0,001
Хлориды пота, ммоль/л	88,2 ± 21,1	100,5 ± 29,3	0,04
Отрицательные или сомнительные хлориды пота, %	16,7	2,0	< 0,001
Возраст манифестации легочного синдрома, годы	4,0	1,0	0,01

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа: общесоматический статус

Варианта	«Мягкие» генотипы	«Тяжелые» генотипы	р
Возраст, годы	24,0	22,0	0,001
Рост, см	173,0 ± 10,0	166,3 ± 9,0	0,002
ИМТ, кг/м ²	19,1 ± 2,95	18,38 ± 2,57	0,08
ОФВ ₁ , % от должного	61,3 ± 30,4	57,4 ± 24,7	0,67
ФЖЕЛ, % от должного	79,5 ± 28,6	76,4 ± 21,7	0,71
Гипоксемическая дыхательная недостаточность, %	11,1	8,2	0,53
Легочная гипертензия, %	12,2	11,7	0,54
Бронхиальная астма, %	11,1	8,2	0,49
Сахарный диабет, %	0	21,9	<0,001
Цирроз печени, %	0	6,1	0,014
Желчекаменная болезнь, %	10,4	10,2	0,89
Низкая костная масса, %	38,8	44,9	0,61
Панкреатическая недостаточность, %	11,1	99,0	< 0,001
Кишечная непроходимость, %	0	6,6	0,012

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа: микрофлора бронхиального дерева

Варианта	«Мягкие» генотипы	«Тяжелые» генотипы	р
Staphylococcus aureus (S. aureus) в монокультуре, %	14,4	16,3	0,69
Грамотрицательная флора, отличная от B. ceratia, как в монокультуре, так в сочетаниях между собой и/или с S. aureus, %	74,5	55,6	0,03
B. ceratia в монокультуре и/или в сочетании с другой флорой, %	11,1	28,1	0,02

Для «тяжелых» генотипов характерно ассиметричное распределение возраста установления диагноза с доминированием первых лет жизни, в то время как при «мягком» генотипе – установление диагноза более позднее с наибольшей частотой в подростковом возрасте. Диагноз МВ, устанавливаемый во взрослом возрасте, ассоциирован в основном с «мягким» генотипом, в то время как с «тяжелым» – достоверно реже.

При сопоставлении тяжести поражения и осложнений со стороны органов дыхания и пищеварения наиболее выраженные изменения отмечены в частоте панкреатической недостаточности, сахарного диабета, цирроза печени и кишечной непроходимости. Аналогичных симметричных изменений со стороны органов дыхания получено не было, однако инфицирование B. ceratia достоверно чаще выявлялось у «тяжелых» генотипов.

Проведенное исследование, как и большинство работ данной тематики в мире, продемонстрировало ряд фенотипических особенностей у больных с различной «тяжестью» генотипа [1, 3, 8, 10, 11, 12]. Эти особенности обусловлены как доминированием «мягкой» мутации над «тяжелой», так и разной чувствительностью тканей к дисфункции хлорного канала. Известно, что железы бронхолегочной системы более чувствительны к этой дисфункции по сравнению с поджелудочной железой и другими органами-мишенями желудочно-кишечного тракта [4, 9]. Таким образом, и «тяжелые», и

«мягкие» генотипы в данной работе имели поражение легких, в то время как только «тяжелые» генотипы манифестировали еще и поражением органов пищеварения.

Значительно более позднее установление диагноза у больных с «мягким» генотипом обусловлено рядом причин. Прежде всего, выпадением из классической диагностической триады МВ (легочный синдром, кишечный синдром, положительный потовый тест) всей симптоматики поражения желудочно-кишечного тракта, что приводит к отсутствию настороженности педиатров в отношении МВ. Во-вторых, дебют гнойно-обструктивного бронхита менее выражен и происходит позднее, чем у большинства «тяжелых». В-третьих, определенную роль играет не ярко выраженное повышение хлоридов, а в ряде случаев сомнительный и даже отрицательный результат при проведении потового теста, что является следствием менее выраженной дисфункции хлорного канала. Третье обстоятельство наиболее характерно для мутации 3849+10kbC>T, при которой по данным разных авторов до половины случаев наблюдается сомнительный или отрицательный потовый тест. Эта самая частая «мягкая» мутация в мире приводит к возникновению скрытого сайта инициации транскрипции, в результате чего образуется матричная РНК с дополнительным экзоном, кодирующим 38 аминокислот. Однако некоторая часть транскриптов мРНК продолжает соединяться правильно, что приводит к незначительному нарушению функции белка МВТР [5]. Уникальность данной мутации состоит еще и в том, что при ее наличии большинство мужчин с МВ не являются бесплодными, в то время как при других генетических комбинациях, в том числе и «мягких» генотипах, отмечается азооспермия.

Показана тесная взаимосвязь тяжести генотипа с различными проявлениями поражения органов пищеварения и отсутствие корреляции с выраженностью поражения легких. Похожие взаимосвязи были продемонстрированы в большинстве зарубежных работ [8, 10, 11, 12]. Отсутствие очевидных корреляционных зависимостей «тяжести» генотипа и поражения бронхолегочной системы обусловлено значительным влиянием различных внешних факторов: приверженностью к терапии, ее объемом и адекватностью, различным инфицированием респираторного тракта, социальным статусом и т.д. Вероятно, отсутствие различий в тяжести поражения легких обследуемых групп обусловлено поздней, а иногда и очень поздней диагностикой МВ среди «мягких» генотипов. Можно сделать предположение о том, что если бы диагноз у пациентов с «мягким» генотипом устанавливался в первые годы жизни, как у подавляющего большинства больных с «тяжелыми» генотипами, и, соответственно, раньше начиналось комплексное лечение и наблюдение, то, возможно, тяжесть поражения органов дыхания при «мягких» генотипах была менее выраженной, чем при «тяжелых». Косвенным доказательством этого предположения является полученный нами результат о достоверно большей доле больных инфицированных *V. серасіа* среди «тяжелых» генотипов. В ряде зарубежных работ также показано, что пациенты с «мягкими» генотипами имеют более благоприятный микробиологический фон и чаще инфицированы *S. aureus*. Полученный результат можно объяснить более тяжелой дисфункцией хлорного канала, приводящей к более глубокому нарушению реологических свойств мокроты и усилению ее вязкости, что в итоге благоприятствует инфицированию респираторного тракта более патогенными микроорганизмами. Возможно, эти обстоятельства привели к тому, что в некоторых работах зарубежных авторов все-таки отмечены преимущества респираторного статуса у больных с «мягким» генотипом [6, 7].

Важным результатом работы явилось выделение больных с «тяжелым» генотипом не только как пациентов с панкреатической недостаточностью, но и как больных с определенным риском развития других различных осложнений со стороны органов пищеварительной системы. Такие тяжелые осложнения МВ как сахарный диабет, цирроз печени и кишечная непроходимость встречались только в группе с «тяжелыми» генотипами. С другой стороны, желчекаменная болезнь развивалась симметрично в обеих группах, следовательно, среди пациентов с «мягкими» генотипами есть нарушение литогенности желчи, приводящее к камнеобразованию. Частота остеопороза, как и в большинстве зарубежных работ, сопоставима среди групп, что обусловлено тесной взаимосвязью состояния костной массы с функцией легких. Такой же тесной корреляцией функции бронхолегочной системы и питательного статуса можно объяснить отсутствие различий ИМТ между группами.

Выводы.

1. Для больных муковисцидозом с «мягким» генотипом характерно позднее установление диагноза.
2. Респираторный, как и нутритивный, статус у больных с «мягким» генотипом не отличаются от «тяжелых» генотипов.

3. Течение заболевания у больных с «мягким» генотипом не осложняется развитием сахарного диабета, цирроза печени и кишечной непроходимости, в то время как частота желчекаменной болезни и низкой костной массы сопоставима с «тяжелыми» генотипами.

Список литературы

1. Каширская, Н. Ю. Состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и гепатобилиарной системы у больных муковисцидозом (особенности клиники, диагностики, лечения и реабилитации) : дис. ... д-ра мед. наук / Н. Ю. Каширская. – М., 2001. – 325 с.
2. Красовский, С. А. Клинико-генетическая, микробиологическая и функциональная характеристика больных муковисцидозом, проживающих в Москве и Московской области / С. А. Красовский, В. С. Никонова, Н. Ю. Каширская // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 17–23.
3. Петрова, Н. В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. В. Петрова. – М., 2009. – 42 с.
4. Castellani, C. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice / Castellani C., Cuppens H., Macek M. // J. Cyst. Fibros. – 2008. – Vol. 8. – P. 179–196.
5. Dugueperoux, I. The CFTR 3849+10kbC>T and 2789+5G>A alleles are associated with a mild CF phenotype / I. Dugueperoux, M. De Braekeleer // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 468–473.
6. Gan, K. H. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease / K. H. Gan, H. J. Veeze, M. W. Van Den Ouweland // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 95–99.
7. Highsmith, W. E. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations / W. E. Highsmith, L. H. Burch, Z. Zhou et al. // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 331, № 15. – P. 974–980.
8. Kerem, B. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis / B. S. Kerem, E. Kerem // Eur. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 4, № 2. – P. 65–73.
9. Mishra, A. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era / A. Mishra, R. Greaves, J. Massie // Clin. Biochem. Rev. – 2005. – Vol. 26, № 4. – P. 135–153.
10. Parad, R. B. Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by Pseudomonas aeruginosa infection and immune status and only modestly genotype / R. B. Parad, C. J. Gerard, D. Zurawski et al. // Infect. Immun. – 1999. – Vol. 67, № 9. – P. 4744–4750.
11. Salvatore, F. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis : The role of modifier genes / F. Salvatore, O. Scudiero, G. Castaldo // Am. J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 111, № 1. – P. 88–95.
12. Zielenski, J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis / J. Zielenski // Respiration. – 2000. – Vol. 67, № 2. – P. 117–133.

Красовский Станислав Александрович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории муковисцидоза, ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Россия, 105077, г. Москва, ул. 11-Парковая, д. 32, тел.: (495) 465-74-15, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru.

Сергиенко Диана Фикретовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-66, e-mail: agma@astranet.ru.

Степанова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: (499) 324-08-11, e-mail: cany@yandex.ru.

Петрова Ника Валентиновна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: (499) 320-60-90, e-mail: npetrova63@mail.ru.

П.В. Логинов, А.А. Николаев

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СИСТЕМЕ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-СЕМЕННИКИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Основным показателем окислительного стресса является уровень малонового диальдегида, конечного продукта перекисного окисления липидов. Поскольку гипоталамус богат основным субстратом липопероксидации – ненасыщенными фосфолипидами, уровень малонового диальдегида в условиях окислительного стресса заметно возрастает. В то же время характерными маркерами стресса в системе гипофиз-семенники являются уровни лютеинизирующего гормона и тестостерона в крови, позитивно коррелирующие между собой. На уровне гонад характерным показателем развития оксидативного стресса может служить увеличение доли кислых фракций протеогликанов в экстрактах эпидидимисов и семенников.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, лютеинизирующий гормон, тестостерон, протеогликаны.

P.V. Loginov, A.A. Nikolaev

THE BIOCHEMICAL MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN THE SYSTEM OF HYPOTHALAMUS-PITUITARY-TESTES

The main index of oxidative stress is the level of malonic dialdehyde, the final product of lipoperoxidation. As hypothalamus is rich in the main substrate of lipoperoxidation – unsaturated phospholipids, the malonic dialdehyde level under conditions of oxidative stress increases. At the same time the typical markers of stress in the system pituitary-testes are luteinizing hormone and testosterone levels in the blood, positively correlating to each other. In testes the typical index of oxidative stress development may be acidic proteoglycan fraction ratio increase in extracts of epididymis and testes.

Key words: malonic dialdehyde, luteinizing hormone, testosterone, proteoglycans.

Введение. Развитие окислительного стресса является следствием дисбаланса между систематическим проявлением активизированных кислородных метаболитов (АКМ) и способностью биологических систем дезактивировать АКМ и восстанавливать возникающие повреждения. Нарушения нормального окислительно-восстановительного статуса клеток могут вызвать токсические эффекты посредством производства пероксидов и свободных радикалов, которые повреждают все компоненты клеток, включая белки, липиды и ДНК. Кроме того, некоторые активные формы кислорода действуют как клеточные посредники в запуске окислительных процессов. Таким образом, оксидативный стресс может вызвать нарушения окислительно-восстановительного баланса. Следствием затяжного стресса является развитие целого ряда патологий, включая рак, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, инфаркт, витилиго [14]. Окислительный стресс вовлечен в развитие нарушений репродуктивной функции. Вместе с тем, АКМ могут оказывать благоприятное воздействие на организм, поскольку они используются иммунной системой для уничтожения патогенов. Умеренные количества АКМ положительно влияют на функциональное состояние репродуктивной системы [15]. Более того кратковременный оксидативный стресс может замедлять процессы старения [13].

Теория стресса подразделяет его на две главные категории – физический (телесный) и эмоциональный (психологический) [12]. Вместе с тем, факторами стресса являются химические агенты (фармакологические вещества, промышленные токсиканты) и пищевые факторы (дефицит микро- и макроэлементов, гипо- и гипервитаминозы, белковое голодание) [10]. В этой связи в сравнительном плане исследовано влияние физического стресса (микроволновое излучение) и химического стресса (сероводородсодержащий газ), что позволит выявить общие пути развития стресса, а также проследить адаптивные механизмы.

Цель: выявить ключевые показатели развития оксидативного стресса на разных звеньях мужской репродуктивной системы.

Материалы и методы исследования. Объекты исследования – половозрелые самцы белых крыс массой 200–220 г. Животных подвергали различным стресс-воздействиям: 1) электромагнитным

излучением миллиметрового диапазона; 2) сероводородсодержащим газом (СВСГ) Астраханского газового месторождения. Воздействие электромагнитным излучением осуществлялось в течение 30 дней по 30 мин ежедневно. Для создания электромагнитного поля использовали генератор монохроматических электромагнитных волн ($\lambda = 7,1$ мм, частота $f = 42,194$ Гц), Явь-1-7,1 (Россия). Воздействие газом производилось в разных концентрациях и с разным периодом воздействия: а) однократное воздействие сероводородсодержащим газом в концентрации 200 мг/м^3 в течение 4 ч; б) многократное воздействие газом с концентрацией 10 мг/м^3 в течение 56 и 114 дней по 4 ч ежедневно. Таким образом, были сформированы следующие экспериментальные группы: 1) контроль (К) – 10 самцов; 2) опытная 1 (О-1) – 10 самцов (микроволновое излучение); 3) опытная 2 (О-2) – 10 самцов (однократное воздействие газом); 4) опытная 3 (О-3) – 10 самцов (многократное воздействие газом в течение 56 дней); 5) опытная 4 (О-4) – 10 самцов (многократное воздействие газом в течение 114 дней).

После декапитации животных в гомогенатах семенников и медиобазального гипоталамуса определяли уровень малонового диальдегида (МДА) и кинетические показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3, 8]. Кроме того, измеряли окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) тканей семенников и медиобазального гипоталамуса. В крови измеряли перекисную резистентность эритроцитов [5]. Уровень тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Уровень биосинтеза тестостерона оценивали посредством определения ферментативной активности биосинтеза тестостерона – Δ^5 -3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (ГСД) в гомогенатах семенников, используя 3 β -гидрокси-5-андростен-17-он в качестве субстрата [6]. Общую активность ГСД выражали у.е. (1 у.е. = 1 мкг образовавшегося за 90 мин продукта / 1 г ткани семенника). В экстрактах эпидидимисов и семенников определяли содержание общего белка и фракционное распределение протеогликанов. Для выделения протеогликанов использовали методику В.И. Рыковой с соавторами [7]. Из гомогенизированной ткани получали фенольный экстракт, водную фазу его подкисляли, отделяли осадок, промывали его спиртом и сушили. Анализ проводили методом электрофореза на ацетат-целлюлозных пластинах при pH 5,0. Окраска осуществлялась 0,1 % ализариновым голубым в 1 % растворе CH_3COOH .

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием критерия Стьюдента (t), различия считали достоверными при $p < 0,05$ [2].

Результаты исследования и их обсуждение. Под влиянием электромагнитного излучения низкой интенсивности отмечалось снижение общей активности ГСД в гомогенатах семенников более чем в 2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 1). Резкое снижение активности ГСД свидетельствует о нарушении синтеза тестостерона, что можно объяснить нарушением передачи регуляторных сигналов через измененную плазматическую мембрану.

Таблица 1

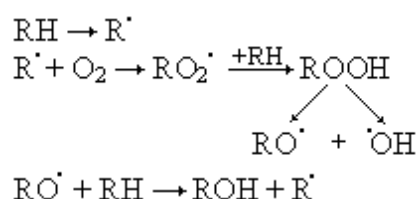
Активность Δ^5 -3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в семенниках крыс после воздействия микроволновым излучением и хронического воздействия сероводородсодержащим природным газом

Экспериментальные группы	n	Активность ГСД, ОУЕ
Контроль	10	$236,2 \pm 29,3$
Микроволновое излучение	10	$114,1 \pm 15,8$
Сероводородсодержащий газ (56 дней)	10	$102,0 \pm 22,5$

В результате воздействия излучения было зафиксировано снижение общего количества сперматогенных клеток по сравнению с контролем (3140 ± 655 и 5236 ± 470 млн, соответственно). Кроме того, отмечался дисбаланс между разными типами сперматогенных клеток.

Под действием микроволнового излучения в ткани семенников наблюдалось повышение уровня МДА по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что свидетельствует о развитии окислительного стресса.

Развитие окислительного стресса сопряжено с генерацией огромного числа АКМ, вызывающих усиление процессов перекисидации. В целом схематично процесс липопероксидации можно представить следующим образом:



Под влиянием хронического воздействия СВСГ в течение 56 дней, как и в случае микроволнового излучения низкой интенсивности, отмечалось снижение общей активности ГСД более чем в 2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таким образом, в условиях хронического воздействия СВСГ имеет место угнетение тестикулярного стероидогенеза, что можно объяснить как с позиций губительного усиления процессов радикалообразования в условиях развития окислительного стресса, так и с позиций эндокринных сдвигов в системе гипоталамус-гипофиз.

Среднее содержание белка в образцах протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс контрольной группы составляло $9,5 \pm 0,76$ мкг/мг ткани. В процессе хронического воздействия природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения в течение 56 дней концентрация белка практически не отличалась от нормы: $9,8 \pm 0,85$ мкг/мг ткани. Содержание сульфатов в норме составляет $3,6 \pm 0,3$ мкг/мл. Содержание сульфатов в протеогликанах эпидидимисов и семенников крыс, подвергшихся воздействию природного газа в течение 56 дней, практически не отличалось от нормы. Однако уровень сульфатов начинал существенно расти только после второго месяца токсического воздействия, и к 114 дню эксперимента их содержание составляло $19,1 \pm 0,85$ мкг/мл. Этим объясняется тот факт, что к 114 дню экспериментального воздействия газом увеличивается доля кислых фракций протеогликанов.

Методом электрофореза на ацетат-целлюлозных пластинах в норме удалось обнаружить сразу несколько фракций протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс (рис. 1).

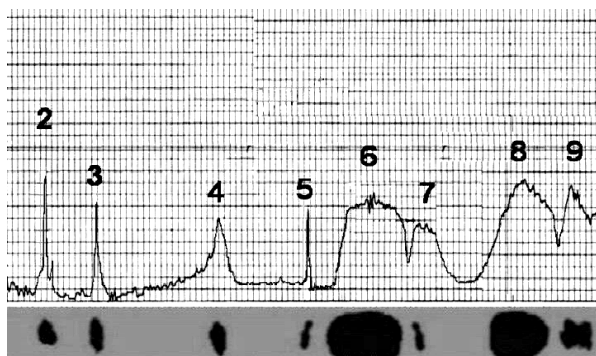


Рис. 1. Денситограмма электрофореграммы протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс (контрольная группа). 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 – номера фракций

В условиях хронической интоксикации отмечается резкое изменение спектра протеогликанов. Уже на ранних сроках (56 день) появляется нехарактерная для нормы фракция 1, обладающая максимальным положительным зарядом (рис. 2). В дополнительных исследованиях было показано, что подобная тенденция выявлялась уже через месяц воздействия СВСГ.

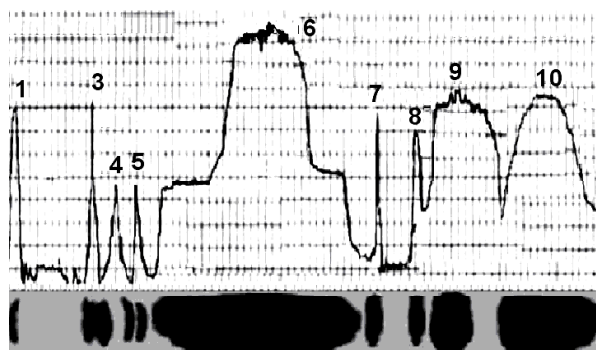


Рис. 2. Денситограмма электрофореграммы протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс (после 56 дней затравки). 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 – номера фракций

Позднее (114 день) массив фракций протеогликанов от 3 до 8 фракции сливается в практически единое пятно с едва заметным разделением на 3 крупные зоны. Такое резкое изменение электрофоретической картины, вероятно, объясняется увеличением гетерогенности основных фракций протеогликанов.

Анализ электрофоретической подвижности (табл. 2) показал, что вопреки ожиданиям увеличения числа отрицательно заряженных фракций после 56 дней затравки не зафиксировано. В норме ближайшая к аноду фракция имеет R_f равный $0,94 \pm 0,01$, а наиболее отрицательно заряженная фракция протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс на 114 день затравки – $0,92 \pm 0,01$. Однако объем анодных фракций даже при визуальной оценке значительно больше. При анализе электрофореграмм методом денситометрии это наблюдение получает количественное подтверждение. Денситометрию проводили после прямого сканирования электрофореграмм на сканере путем конвертации полученного материала в цифровой формат с последующей математической обработкой данных, используя разработанную нами специализированную программу «ПН5108».

Таблица 2

Относительная электрофоретическая подвижность (R_f) протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс и фракционное распределение протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс, %

Номера фракций	Относительная электрофоретическая подвижность (R_f) протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс		Фракционное распределение протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс, %	
	Контроль (n = 10)	114 день затравки (n = 10)	Контроль (n = 10)	114 день затравки (n = 10)
1	–	$0,02 \pm 0,01$	–	$5,75 \pm 2,1$
2	$0,07 \pm 0,01$	–	$13,3 \pm 0,01$	–
3	$0,14 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	$13,2 \pm 0,02$	$5,8 \pm 1,2$
4	$0,35 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$	$15,5 \pm 0,02$	$7,9 \pm 1,7$
5	$0,50 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,04$	$6,8 \pm 0,02$	$7,8 \pm 2,4$
6	$0,61 \pm 0,1$	$0,45 \pm 0,15$	$17,6 \pm 0,1$	$22,7 \pm 5,6$
7	$0,69 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,02$	$8,3 \pm 2,5$	$6,75 \pm 1,2$
8	$0,87 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$	$14,9 \pm 1,8$	$8,9 \pm 0,5$
9	$0,94 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,02$	$10,4 \pm 2,1$	$19,1 \pm 3,0$
10	–	$0,92 \pm 0,02$	–	$15,3 \pm 2,8$

На полученной денситограмме проводили базисную линию, исходя из самой низкой точки между зубцами кривой. Приблизительно достраивали Гауссовы кривые и определяли площадь, ограниченную отдельными кривыми. Площадь отдельных пиков электрофореграммы рассчитывали, используя рекомендации И.Н. Тодорова [11] по формуле: $F = 1,064 \times h \times a$, где F – площадь, выражаемая в условных единицах; h – высота; a – ширина, измеренная на уровне половины высоты. Далее площади всех пиков суммировали и принимали за 100 %, а объем каждой фракции оценивали как отношение площади конкретной фракции к сумме площадей всех фракций данной электрофореграммы (табл. 2). Результаты денситометрии свидетельствуют о том, что в норме распределение массы протеогликанов по фракциям достаточно однородно, и, например, масса протеогликанов с электрофоретической подвижностью выше 0,5 (фракции 5-9) составляет 58,0 % от общей массы фракций.

Фракционное распределение протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс, подвергшихся воздействию природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения, показывает, что основная масса протеогликанов (72,75 %) сосредоточена во фракциях с электрофоретической подвижностью выше 0,5. Таким образом, хроническая интоксикация серосодержащим газом приводит к нарушению синтеза протеогликанов эпидидимисов и семенников крыс, проявляющегося в дисбалансе формирования электрофоретического профиля протеогликанов и сопровождающегося увеличением доли кислых фракций.

В условиях хронического воздействия СВСГ наблюдалось заметное уменьшение диаметров семенных канальцев на фоне резкого разрастания интерстициальной ткани за счет главным образом прироста малых инволюционирующих функционально малоактивных клеток Лейдига отросчатой формы, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию эндокриноцитов на фоне деструктивных изменений сперматогенного эпителия. Также имел место отек интерстициальной ткани, полнокровие сосудов семенников и гибель половых клеток. Семенные канальцы располагались на значительном расстоянии друг от друга. Наблюдалось хаотичное расположение клеток сперматогенного эпителия (а в ряде случаев и вообще запустевание семенных канальцев) (рис. 3).

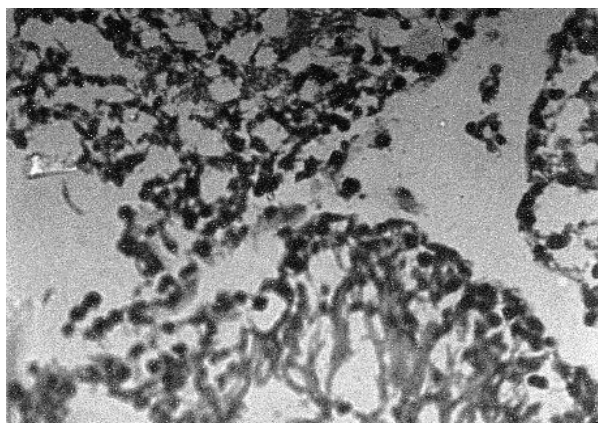


Рис. 3. Структура извитых канальцев семенников животных, подвергнутых воздействию сероводородсодержащим газом. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$

Отмечается резкое уменьшение общего количества сперматогенных клеток в семеннике более чем в 7 раз по сравнению с контрольной группой. Наблюдается выраженное нарушение соотношения между сперматогенными клетками (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды, сперматозоиды). Содержание сперматогоний и сперматозоидов было сниженным, преобладали сперматоциты и сперматиды. Общее количество эпидидимальных сперматозоидов было снижено более чем в 1,7 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика эпидидимальных сперматозоидов у крыс в норме и в условиях воздействия сероводородсодержащим газом (56 дней)

Показатели состояния эпидидимальных сперматозоидов	Контроль (n = 10)	Воздействие сероводородсодержащим газом (n = 10)
Общее количество, млн	$50,0 \pm 6,51$	$26,4 \pm 2,38^{***}$
Дефективные, %	$20,2 \pm 2,22$	$46,4 \pm 3,92^{***}$
Подвижные, %	$81,0 \pm 6,2$	$0,4 \pm 0,12^{***}$
Мертвые, %	$4,8 \pm 0,82$	$53,6 \pm 4,11^{***}$

Примечание: *** – $p < 0,001$ – в сравнении с контролем

В популяции сперматозоидов отмечалось увеличение процентного содержания дефективных форм (46,4 %), подвижные сперматозоиды почти отсутствовали (0,4 %). Также почти в 11,2 раза увеличилось содержание мертвых сперматозоидов (53,6 %) по сравнению с контролем (4,8 %) ($p < 0,001$). Отсутствие подвижности сперматозоидов, очевидно, связано с таким дефектом, как облом хвоста сперматозоидов, что можно объяснить как результат усиления процесса липопероксидации в условиях развития окислительного стресса, вызванного сероводородсодержащим газом.

На модели однократного воздействия СВСГ установлено: 1) повышение перекисной резистентности крови; 2) усиление липопероксидации и повышение окислительной активности ткани семенников; 3) снижение уровня тестостерона и лютеинизирующего гормона; 4) усиление процессов липопероксидации в медиобазальном гипоталамусе и общее повышение окислительно-восстановительной активности ткани.

На фоне накопления в инкубационной среде исходного уровня МДА зафиксировано возрастание кинетических показателей ПОЛ – спонтанного и аскорбатзависимого. Об усилении радикальных окислительных процессов в ткани семенников под действием СВСГ свидетельствует также повышение окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) ткани на 14,3 % ($p < 0,05$).

Однократное воздействие СВСГ вызвало снижение уровня тестостерона на 85 % в сравнении с контролем ($p < 0,001$), а уровень лютеинизирующего гормона ЛГ упал в 4 раза ($p < 0,001$). Снижение уровня тестостерона в плазме крови соотносилось с падением уровня ЛГ в соответствии с коэффициентом положительной корреляции $r = +0,842$ и достоверностью 99,9 %.

Падение уровня ЛГ и тестостерона может быть связано с угнетением функционального состояния гипоталамических центров, участвующих в регуляции репродуктивных процессов. Вместе с тем, угнетение функционального состояния семенников под действием СВСГ может быть связано с усилением процессов липопероксидации в самой ткани в условиях развития оксидативного стресса.

Говоря о регуляторном влиянии со стороны гипоталамо-гипофизарного комплекса, следует сказать об угнетении функциональной активности гипоталамической ткани в целом в связи с усилением процессов липопероксидации в указанной ткани в условиях сероводородной интоксикации. В условиях проводимого эксперимента выявлено, что под действием СВСГ наблюдается повышение количества МДА в ткани медиобазального гипоталамуса почти в 2 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что говорит об интенсификации процессов свободнорадикального окисления (СРО) и свидетельствует, таким образом, об угнетении функционального состояния гипоталамуса в целом (рис. 4).

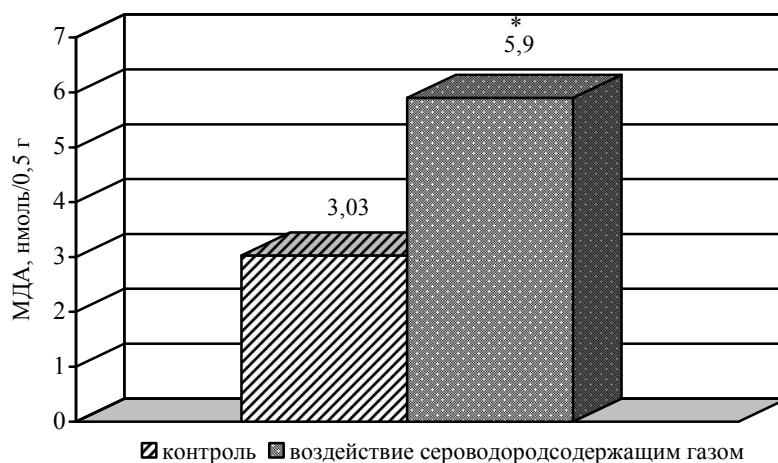


Рис. 4. Содержание МДА в гипоталамической ткани
* – $p < 0,05$ – в сравнении с контролем

Поскольку гипоталамус является важнейшим регулятором функционального состояния гонад и через посредство секреции люлиберина влияет на продукцию лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона и тестостерона, можно заключить, что нарушение инкреторной функции семенников связано с угнетением функционального состояния гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Полученные данные позволяют вывести общую модель развития стресса на всех уровнях мужской репродуктивной системы. Усиление свободнорадикальных процессов в медиобазальном гипоталамусе свидетельствует об угнетении функциональной активности самих центров регуляции репродуктивных процессов (аркуатное, супраоптическое ядро). Указанное обстоятельство подтверждается угнетением эндокринной функции в системе гипофиз-семенники. Таким образом, полученная информация согласуется с современной концепцией стресса К.В. Судакова (1997) [9] и ранними предположениями Б.В. Алешина и Л.А. Бондаренко (1982) [1], в которых приоритет в развитии стресс-реакции отводится гипоталамическому звену. Вместе с тем данные об усилении процессов липопероксидации в самой ткани семенников, равно как и данные анализа протеогликанового состава экстрактов эпидидимисов и семенников, а также результаты морфологических исследований тестикулярной ткани и эякулята, позволяют говорить также и о независимом запуске стресс-реакции в самой тестикулярной ткани, что подтверждает концепцию о посреднической роли самих АКМ.

Закключение. Воссоздание модели угнетения репродуктивной системы позволяет определить на разных ее уровнях характерные маркеры развития окислительного стресса в пределах гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса. Бесспорным маркером окислительного стресса на всех уровнях, как подтвердила практика, является малоновый диальдегид и промежуточные продукты ПОЛ (диеновые конъюгаты, сопряженные триены). Указанный подход особенно эффективно работает в отношении гипоталамической ткани, в которой отмечается усиление процессов липопероксидации в условиях стресса [4]. Вместе с тем, характерными маркерами на уровне гипофизарно-семенникового комплекса являются уровни ЛГ и тестостерона, между которыми существует положительная коррелятивная связь. Характерным показателем развития окислительного стресса на уровне гонад, помимо всего прочего, может служить увеличение доли кислых фракций протеогликанов в экстрактах эпидидимисов и семенников.

Список литературы

1. Алешин, Б. В. К механизму нарушения андрогенопоэза при стрессе / Б. В. Алешин, Л. А. Бондаренко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1982. – Т. 94, № 7. – С. 98–100.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
3. Куликова, А. И. Методические аспекты оценки потенциальной способности липидов к перокислению по уровню ТБК-активных продуктов сыворотки крови при стимуляции ионами железа / А. И. Куликова, Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 8–11.
4. Мажитова, М. В. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная защита разных отделов центральной нервной системы на этапах постнатального онтогенеза белых крыс в норме и при действии промышленных серосодержащих поллютантов : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / М. В. Мажитова. – Астрахань, 2012. – 44 с.
5. Покровский, А. А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов / А. А. Покровский, А. А. Аббаров // Вопросы питания. – 1964. – № 6. – С. 44–49.
6. Резніков, О. Г. Половые гормоны человека / О. Г. Резніков, В. М. Демченко, О. В. Нищенко // Фізіологічний журнал. – 1976. – № 5. – С. 616–621.
7. Рыкова, В. И. Выделение протеогликанов из печени крыс / В. И. Рыкова, Г. М. Роничевская, Р. И. Салганик // Известия СО АН СССР. – 1992. – № 2. – С. 144–155.
8. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. акад. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Судаков, К. В. Новые акценты классической концепции стресса / К. В. Судаков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 2. – С. 124–130.
10. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М. : Мир, 1989. – 289 с.
11. Тодоров, Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии / Й. Тодоров. – 4-е изд-е (на рус. яз.). – София : Медицина и физкультура, 1963. – 176 с.
12. Тодоров, И. Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И. Н. Тодоров, Г. И. Тодоров. – М. : Наука, 2003. – 479 с.
13. Gems, D. Stress-response hormesis and aging: «that which does not kill us makes us stronger» / D. Gems, L. Partridge // Cell. Metab. – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 200–203.
14. Halliwell, B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? / B. Halliwell // Biochem. J. – 2007. – Vol. 401, № 1. – P. 1–11.
15. O'Flaherty, C. Positive role of reactive oxygen species in mammalian sperm capacitation: triggering and modulation of phosphorylation events / C. O'Flaherty, E. de Lamirande, C. Gagnon // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 528–540.

Логинов Павел Вадимович, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор РАЕ, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Николаев Александр Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕ, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Ю.Н. Майборода¹, А.А. Саркисов², Э.В. Урясьева¹

**ЦИТОХИМИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТИТОМ
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА**

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Отражена взаимосвязь клинических симптомов пародонтита с различными формами риносинусита и ферментативной активности лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови. Выявлены достоверные корреляции степени деструкции костной ткани верхней челюсти со снижением уровня клеточного разнообразия и гетерогенности клеток по активности сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы, которые свидетельствуют о взаимосвязи нарастания внутриклеточной гипоксии полиморфноядерных лейкоцитов с интенсивностью деструктивных процессов. Увеличение числа низкоактивных клеток является признаком повторного обострения заболевания или неустойчивого состояния ремиссии, что отражается на уровне активности гидролаз и является показателем дисбаланса в системе антибактериальной защиты.

Ключевые слова: пародонтит, риносинусит, дегидрогеназы, гидролазы.

Yu.N. Mayboroda, A.A. Sarkisov, E.V. Uryasieva

**THE CYTOCHEMICAL MONITORING OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILIC
GRANULOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC PARODONTITIS
ON THE BACKGROUND OF RHINOSINUSITIS**

The clinical symptoms of periodontitis with different forms of rhinosinusitis and enzymatic activity of lymphocytes and granulocytes of peripheral blood are represented and showed their connection. We revealed significant correlations of the degree of the upper jaw bone tissue destruction with reduction in cellular diversity and heterogeneity of the cells by the activity of succinate dehydrogenase and α -glycerophosphate dehydrogenase which showed the relationship of increase of intracellular hypoxia of polymorphonuclear leukocytes and the intensity of destructive processes was found out. Increase of the number of low-active cells was a sign of re-exacerbation of the disease or unstable state of remission, which was reflected in the level of activity of hydrolases and was an indicator of imbalance in the antibacterial protection system.

Key words: periodontal disease, rhinosinusitis, dehydrogenase, hydrolase.

Введение. В основе воспалительных процессов в пародонте, как и при риносинусите, лежат инфекционно-аллергические процессы, аутоиммунные механизмы, генетические и функциональные нарушения на клеточно-молекулярном уровне. Все эти изменения сопровождаются снижением общей реактивности организма, во многом являются результатом нарушения метаболизма тканей, микроциркуляции, гипоксии и эндогенной интоксикации [1, 2, 3, 5, 10, 11] и могут привести к нарушению ферментативной активности гранулоцитарного аппарата, входящего в систему функционирования гликолиза и цикла Кребса [7]. Это, в первую очередь, относится к системе клеточного иммунитета и ее важнейшего компонента – функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов, обеспечивающих базальный уровень структурного гомеостаза [4, 6, 8, 9, 12].

Между тем, малоизученным аспектом проблемы являются колебания концентрации системных маркеров воспалительного характера у пациентов с сочетанным пародонтитом и отдельными формами риносинусита.

Цель: определить состояние биологически активных веществ периферической крови в динамике воспалительных процессов в пародонте на фоне хронического риносинусита.

Материалы и методы исследования. Обследовали 414 пациентов различных возрастных групп с пародонтитом различной степени тяжести. Больные были разделены на три группы: 1) 159 пациентов с пародонтитом легкой степени (ПЛСТ), 2) 116 пациентов с пародонтитом средней степени (ПССТ) и 3) 139 пациентов с пародонтитом тяжелой степени (ПТСТ). В контрольную группу

(45 человек) были включены лица с интактным пародонтом и зубными рядами. У всех пациентов был проведен полуколичественный цитохимический анализ активности гидролаз (щелочной фосфатазы (ЩФ) и кислой фосфатазы (КФ)) и дегидрогеназ (сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ)) в нейтрофильных лейкоцитах периферической крови. Реакции на ЩФ и КФ проводили по методу L. Karlow и Р.П. Нарциссова, соответственно; на СДГ – по методу Р.П. Нарциссова, α -ГФДГ – по Р. Гессу. Наряду со средней активностью при оценке клеточной популяции для каждого из этих ферментов использовались три параметра: коэффициент вариации (V) и коэффициент асимметрии (A), а также резерв клеток с типичной активностью – коэффициент эксцесса (E).

Из клинических методов обследования применяли математические показатели индексов: РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс), PI (пародонтальный индекс) (Russel), индекс кровоточивости по Muhleman, костный индекс Fuchs, определяли глубину пародонтальных карманов.

Результаты полуколичественного исследования ферментных систем обрабатывали методом вариационной статистики по И.А. Ойвину (1966) с определением средних величин (M) и их ошибок (t), среднего квадратического отклонения (σ) и достоверных различий при $p \leq 0,05$. Цифровые данные обработаны с применением программы Statistica 5.0.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнении цитохимических показателей во всех изучаемых группах больных пародонтитом выявлены определенные тенденции цитохимических изменений в клетках крови в зависимости от тяжести патологического процесса в тканях пародонта в сочетании с различными формами хронического верхнечелюстного риносинусита (ХВР).

Полученные результаты ферментативной активности дегидрогеназ, КФ и ЩФ периферической крови, взятой из очага воспаления, у пациентов контрольной группы и у больных пародонтитом на фоне риносинусита представлены в таблице 1.

Таблица 1

Цитохимические показатели у больных пародонтитом различной степени тяжести на фоне ХВР до лечения

Изучаемые ферменты	Контингент обследованных			
	Контрольная группа, n = 45	Пациенты		
		1 группа (ПЛСТ), n = 159	2 группа (ПССТ) n = 116	3 группа (ПТСТ) n = 139
СДГ	$2,36 \pm 0,48$	$1,83 \pm 0,25$ $p > 0,1$	$2,19 \pm 0,24$ $p > 0,1$	$3,18 \pm 0,29$ $p > 0,1$
E	-0,16	-0,78	-0,74	-1,23
V	20,34	13,66	10,96	9,12
A	0,06	0,08	0,39	0,28
α-ГФДГ	$1,74 \pm 0,46$	$1,62 \pm 0,48$ $p > 0,1$	$1,54 \pm 0,32$ $p > 0,1$	$1,47 \pm 0,22$ $p > 0,1$
E	-0,22	-0,69	-1,22	-0,44
V	26,44	29,63	20,78	14,97
A	-0,34	0,28	-0,32	0,20
КФ	$1,54 \pm 0,22$	$1,74 \pm 0,45$ $p > 0,1$	$2,63 \pm 0,30$ $p < 0,02$	$2,81 \pm 0,40$ $p < 0,02$
ЩФ	$1,55 \pm 0,24$	$1,37 \pm 0,20$ $p > 0,1$	$1,44 \pm 0,23$ $p > 0,1$	$1,04 \pm 0,07$ $p < 0,05$

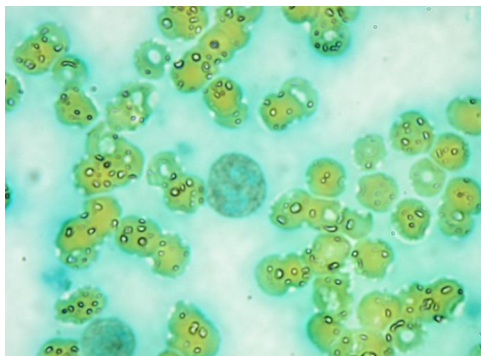
Примечание: p отражает значимость различия показателя в сравнении с контрольной группой

При ПЛСТ на фоне катаральной формы риносинусита целый ряд цитохимических показателей выходил за пределы нормы. Средняя активность СДГ снижена по сравнению с данными этого показателя у лиц контрольной группы. Равным образом, хотя и незначительно, выявляется увеличение коэффициента асимметрии (A по СДГ), что свидетельствует о начале дисбалансированности в структуре популяции и преобладании клеток с низкой активностью. Выявлено снижение показателя резерва клеток с типичной активностью СДГ по сравнению с данными этого показателя у лиц контрольной группы. У пациентов с ПЛСТ в структуре популяции определяется дефицит резерва клеток с типичной активностью (по СДГ), о чем говорит увеличение отрицательной величины коэффициента эксцесса ($E = -0,78$) по сравнению с группой контроля.

Средняя активность митохондриальной α -ГФДГ незначительно снижена по сравнению с данными этого показателя у лиц контрольной группы ($p > 0,1$), костный показатель которых был равен

$0,98 \pm 0,01$ балла на фоне положительного коэффициента асимметрии ($A = 0,28$), что свидетельствует еще о незначительном преобладании клеток с высокой активностью, хотя уровень их показателей снижен в сравнении с контролем.

Уровень активности КФ имел тенденцию к увеличению по сравнению с контролем ($p > 0,1$) на фоне асинхронного снижения уровня активности ЩФ ($p > 0,1$), который был созвучен уровню костного показателя ($0,94 \pm 0,01$ балла) и отражал начальную фазу деструкции вершин межальвеолярных перегородок (рис. 1).

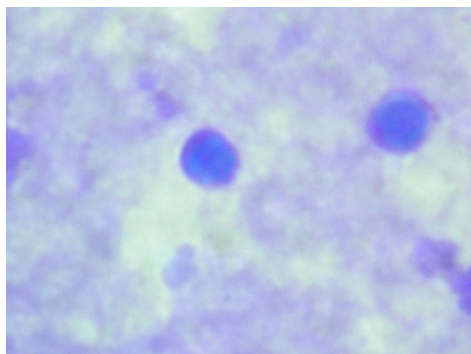


**Рис. 1. Активность ЩФ 1 степени в гранулоците у пациента 30 лет.
Окраска по L. Karlow. Увеличение $\times 900$**

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что даже при ПЛСТ в цитохимической картине крови определяются признаки нарушения клеточного метаболизма и наличия гипоксии с начальными признаками деструктивных процессов в тканевых образованиях пародонта.

В группе лиц с ПССТ в сочетании с катарально-серозной формой хронического риносинусита выявлены наиболее высокие показатели коэффициента асимметрии по сравнению со значениями этого показателя у больных пародонтитом легкой и тяжелой степени. Коэффициент асимметрии увеличен в 1,3 раза по СДГ по сравнению с контролем, что свидетельствует о резком преобладании пула клеток с низкой активностью и наличием единичных высокоактивных клеток, что нетипично для гликолитического уровня их активности. Последние обстоятельства указывают на то, что распределение клеток по уровню активности α -ГФДГ и СДГ асимметрично с увеличением доли клеток с низкой активностью. Наряду с преобладанием пула клеток с низкой активностью у больных ПССТ выражен дефицит резерва клеток с типичной активностью по α -ГФДГ ($p < 0,01$).

У пациентов с ПССТ продолжается угнетение митохондриальной α -ГФДГ (α -ГФДГ = $1,54 \pm 0,32$, $p > 0,1$), выявленное в начальной стадии пародонтита, хотя средняя активность СДГ даже несколько повышена ($2,19 \pm 0,24$, $p > 0,1$). Некоторое повышение средней активности СДГ (рис. 2), сопровождающееся одновременно увеличением пула клеток с типичной активностью, является свидетельством того, что повышение активности СДГ идет не за счет нормализации обменных процессов в митохондриях, а по линии декомпенсации за счет истощения резервного запаса клеток с типичной активностью. Показатели гетерогенности клеток по активности α -ГФДГ ($V = 20,78$) незначительно отличались от контрольных величин, но по СДГ ($V = 10,96$) были снижены почти в 2 раза.



**Рис. 2. Активность СДГ 1 степени у пациента 28 лет.
Окраска по Р.П. Нарциссову. Увеличение $\times 900$**

Активность КФ в полиморфноядерных лейкоцитах (ПМЯЛ) в данной группе пациентов повышалась ($p < 0,02$) на фоне практически незначительного плавного повышения уровня активности ЩФ ($p > 0,1$) по сравнению с контролем и первой группой. Однако на фоне резкого повышения активности КФ уровень активности ЩФ достаточно низок, так как КФ в данной ситуации может играть роль репрессора в отношении последней, что и отражается на показателях костного индекса. Костный показатель у данных контингентов больных составил $0,79 \pm 0,02$ балла ($p < 0,01$; $p_1 < 0,01$).

Тяжелая степень пародонтита на фоне смешанной серозно-катаральной формы риносинусита характеризуется наиболее низкими показателями средней активности α -ГФДГ $= 1,47 \pm 0,22$ ($p > 0,1$) (рис. 3). Для сравнения средняя активность α -ГФДГ в группе контроля составляет $1,74 \pm 0,46$. Депрессия митохондриальной α -ГФДГ в основной массе клеток является свидетельством выраженной тканевой гипоксии. В структуре популяции преобладают клетки с очень низкой активностью по СДГ (А СДГ $= 0,28$), отличительной чертой у таких больных является низкая мера клеточного коэффициента вариации (V). Снижение меры разнородности клеток от первой группы к группе больных ПТСТ также является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о низкой жизнестойкости и преобладании патологического процесса над процессом саногенеза, что отражается на отрицательных показателях коэффициента эксцесса по СДГ.

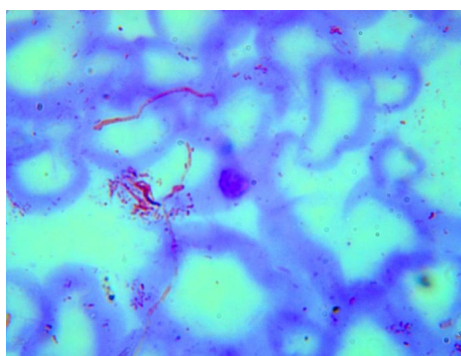


Рис. 3. Активность α -ГФДГ 1 степени у пациента 46 лет. Окраска по Р. Гессу. Увеличение $\times 900$

Повышение средней активности СДГ (СДГ $= 3,18 \pm 0,29$) нельзя считать благоприятным признаком, поскольку высокие значения средней активности СДГ у больных ПТСТ сопровождаются низкими значениями активности α -ГФДГ гранулоцитарного аппарата ПМЯЛ, что, в свою очередь, является признаком антигенной стимуляции и готовности к аллергическим реакциям любого типа. Низкая мера разнородности клеток, дефицит их резерва с типичной активностью и асимметричное распределение с увеличением числа низкоактивных клеток подтверждает факт нарастания явлений гипоксии в тканях пародонта по мере усугубления степени тяжести процесса в сочетании с ХВР. Именно низкая мера активности фермента по степени клеточного разнообразия является отличительной чертой ПТСТ. Он может быть определен наличием отрицательного коэффициента эксцесса (по СДГ – E $= -1,23$; по α -ГФДГ – E $= -0,44$), который обуславливает преобладание клеток с низкой функциональной активностью на фоне низкого индекса Fuchs, который был равен в среднем $0,49 \pm 0,01$ балла ($p < 0,01$).

При сопоставлении результатов исследования ферментативной активности гранулоцитарного аппарата у пациентов с различной степенью тяжести пародонтита прослеживается тенденция к повышению активности КФ на фоне резкого снижения уровня активности ЩФ ($1,04 \pm 0,07$; $p < 0,05$) по сравнению с контрольными показателями. У больных 3 группы активность КФ превышает контрольные значения в 1,8 раза ($2,81 \pm 0,40$; $p < 0,02$).

Низкая мера клеточного разнообразия по активности СДГ является неблагоприятным цитохимическим признаком в прогностическом отношении, указывающим на возможность осложнений до лечения и повторных обострений или неустойчивого состояния ремиссии после неадекватно проведенного лечения. Последнее подтверждается тесной корреляционной связью между степенью деструкции костной ткани и данными индексов Fuchs с изменением функциональной активности гранулоцитарного аппарата ферментных систем периферической крови в сочетании с воспалительными процессами верхнечелюстных пазух и альвеолярных отростков челюстей. Выявление такой корреляционной связи являет-

ся доказательством того, что сопутствующие заболевания, несомненно, снижают общую сопротивляемость организма, его устойчивость к действию инфекционной агрессии и способствуют прогрессированию воспалительно-деструктивных процессов комплекса пародонтальных тканей.

Заключение. Полученные результаты позволяют утверждать, что показатели ферментативной активности дегидрогеназ периферической крови корреляционно связаны с длительностью и тяжестью заболевания, выраженностью процесса по клиническим признакам и могут служить клеточными маркерами в оценке метаболических процессов, протекающих в тканях пародонта на фоне различных форм верхнечелюстного риносинусита.

Список литературы

1. Грудянов, А. И. Диагностика в пародонтологии / А. И. Грудянов, А.С. Григорьян, О. А. Фролова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 104 с.
2. Грудянов, А. И. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Е. В. Фоменко. – М. : МИА, 2010. – 90 с.
3. Горбоносов, И. В. О диагностике одонтогенного верхнечелюстного синусита / И. В. Горбоносов, М. С. Вартамян // Российская оториноларингология. – 2008. – № 5. – С. 25–29.
4. Кунин А. А. Клиническая гистохимия барьерной функции слизистой оболочки десны при пародонтите / А. А. Кунин, Ю. А. Ипполитов, А. И. Лепехина // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 13–16.
5. Лопатин, А. С. Хирургическое лечение одонтогенного верхнечелюстного синусита / А. С. Лопатин // Российский стоматологический журнал. – 2001. – № 3. – С. 25–29.
6. Майборода, Ю. Н. Цитохимическая оценка биологически активных веществ при пародонтите : учеб.-метод. мат-лы / Ю. Н. Майборода, И. Н. Аксенов. – Ставрополь : ООО «Национальный регистр», 2002. – 53 с.
7. Максимовская, Л. И. Изучение взаимосвязи клинического состояния пародонта и цитохимических показателей ферментативной активности лейкоцитов периферической крови / Л. И. Максикова, В. М. Шищенко, А. Б. Ермакова // Стоматология. – 1998. – № 1. – С. 21–24.
8. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск : Наука, 2009. – 344 с.
9. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов, С. Е. Северин. – М. : Медицина, 2003. – 288 с.
10. Пальчун, В. Т. Гнойно-воспалительные заболевания околоносовых пазух – современное состояние проблемы / В. Т. Пальчун, А. В. Гуров, А. Н. Закариева // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 5 (прил.). – С. 170–172.
11. Пискунов, С. З. Консервативное и хирургическое лечение одонтогенного верхнечелюстного синусита / С. З. Пискунов, А. И. Лазарев, Т. Г. Быканова. – Курск : ООО «Национальный регистр», 2003. – 124 с.
12. Timmerman, M. F. Risk factors for periodontitis / M. F. Timmerman, G. A. van der Weijden // Int. J. Dent Hyg. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 2–7.

Майборода Юрий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач РФ, член-корреспондент Академии медико-технических наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Морозова, д. 6, тел.: (8652) 35-06-06, доб. 35-36-86, e-mail: postmaster@stgma.ru.

Саркисов Армен Акопович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Урясева Эльвира Валерьевна, кандидат медицинских наук, начальник отдела инновационного развития и интеллектуальной собственности, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: (8652) 35-25-14, e-mail: uryaseva_elvira@mail.ru.

О.В. Петрова, А.П. Мотрева, Д.Г. Тарасов**ДООПЕРАЦИОННЫЕ УРОВНИ АМИНОТЕРМИНАЛЬНОГО ПРОМОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

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

На дооперационном этапе изучено содержание аминотерминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у кардиохирургических больных, проведен корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и клинико-функциональными данными больных. У больных хронической ревматической болезнью сердца уровень NT-proBNP варьировал от 362 до 1936 пг/мл и составил $1104,3 \pm 134,96$ пг/мл. У пациентов с ишемической болезнью сердца уровень NT-proBNP варьировал от 300 до 1494 пг/мл и составил $662,75 \pm 78,12$ пг/мл. Выявлено, что у больных хронической ревматической болезнью сердца уровень данного пептида коррелировал с функциональным классом, эхокардиографическими показателями функции сердца (фракцией изгнания и конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемом левого желудочка, размерами левого предсердия). У пациентов с ишемической болезнью сердца уровень изучаемого пептида коррелировал с функциональным классом, эхокардиографическими показателями функции сердца (фракцией изгнания и конечно-диастолическим объемом). Полученные результаты позволяют рассматривать NT-proBNP в качестве маркера для определения тяжести состояния, оценки диастолической и систолической дисфункции сердца.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, аминотерминальный промозговой натрийуретический пептид.

O.V. Petrova, A.P. Motreva, D.G. Tarasov**PREOPERATIVE LEVEL OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN CARDIOSURGICAL PATIENTS**

At presurgical stage the maintenance of an N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in cardio-surgical patients was studied, the correlative analysis between level of NT-proBNP and clinical, functional data of patients was carried out. In patients with chronic rheumatic heart disease the level of NT-proBNP varied from 362 to 1936 pg/ml and made $1104,3 \pm 134,96$ pg/ml. In patients with coronary heart disease level of NT-proBNP varied from 300 to 1494 pg/ml and made $662,75 \pm 78,12$ pg/ml. It was revealed that level of this peptide correlated patients with chronic rheumatic heart trouble of functional class, echocardiographic indicators of function heart (left ventricular ejection fraction, end-diastolic and end-diastolic systolic volume, the sizes of the left auricle). In patients with coronary heart disease level of studied peptide correlated with functional class, echocardiographic indicators of function of heart (left ventricular ejection fraction and end- diastolic volume). The received results allow to consider NT-proBNP as the marker for determination of weight condition, assessment of diastolic and systolic dysfunction of heart.

Key words: chronic rheumatic heart disease, ischemic heart disease, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Введение. На сегодняшний день уровень развития кардиохирургии позволил значительно расширить показания к оперативному лечению больных с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако, несмотря на достигнутые успехи, операции у пациентов с ХРБС и ИБС сопровождаются высокой госпитальной летальностью, причиной которой чаще всего является сердечно-сосудистая недостаточность. При определении показаний к хирургическому лечению учитывается клиническое состояние пациента, результаты инструментальных методов обследования. Однако не всегда клинико-инструментальные методы исследования позволяют объективно оценить выраженность сердечной недостаточности и степень дисфункции миокарда.

На сегодняшний день в терапевтической практике для оценки дисфункции миокарда и выраженности сердечной недостаточности используется аминотерминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) [1, 2, 3, 4].

NT-proBNP – пептид, состоящий из 76 аминокислот, образующийся в результате протеолиза натрийуретического пептида типа В, который, в свою очередь, синтезируется в кардиомиоцитах. Полагают, что стимулом для синтеза и секреции NT-proBNP является повышение давления в камерах

сердца (растяжение камер сердца), ишемия, аритмия, сердечная гипертрофия, дисфункция эндотелия сосудов [2, 4].

Однако данных о значении NT-proBNP у кардиохирургических больных мало, они неоднородны: варьируются сведения о дооперационном уровне NT-proBNP у кардиохирургических больных, противоречивы данные о корреляции между уровнем NT-proBNP в крови и клинико-функциональным состоянием больных [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Цель: определить дооперационный уровень NT-pro BNP у больных ХРБС и ИБС при поступлении в клинику и изучить взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и клинико-инструментальными данными.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 100 пациентов, среди которых 50 (женщины) с ХРБС (1 группа) и 50 (мужчины) с ИБС (2 группа), поступившие для оперативного лечения в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Астрахань).

При поступлении пациентов в клинику проводили оценку клинико-функционального состояния, в качестве методов обследования использовали электро- и эхокардиографию. Данные клинико-инструментального обследования пациентов 1 и 2 групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-инструментальные данные больных с ХРБС и ИБС

Клинико-функциональный показатель	1 группа (n = 50)	2 группа (n = 50)
Возраст, лет	55,08 ± 1,09	57,3 ± 0,94
Функциональный класс NYHA	2,87 ± 0,06	2,57 ± 0,085
Стадия недостаточности кровообращения (НК) по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко	1,98 ± 0,024	1,62 ± 0,063
Функциональный класс стенокардии напряжения	-	2,67 ± 0,19
ФВЛЖ, %	52,67 ± 1,64	44 ± 1,94
КДОЛЖ, мл	95,17 ± 3,43	205,79 ± 21,58
КСОЛЖ, мл	42,5 ± 0,12	101,28 ± 11,72
ЛПД длина, см	4,93 ± 0,37	—
ЛПД ширина, см	4,73 ± 0,4	—

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ЛПД – левое предсердие, NYHA – New York Heart Association

Из 1 группы были исключены пациенты, имеющие гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Длительность заболевания ревматизмом у пациентов 1 группы составила $18,35 \pm 0,68$ лет. У 38 (76 %) пациентов 1 группы выявили легочную гипертензию II стадии, у 17 (34 %) пациентов – фибрилляцию предсердий. У 64 % от числа пациентов установлен стеноз митрального клапана, у 36 % – стеноз аортального клапана.

У 29 (41,4 %) пациентов 2 группы регистрировали ЭКГ-признаки постинфарктного кардиосклероза, у 9 (1,8 %) пациентов – аневризму левого желудочка. Коронарографическое исследование выявило у 46 (92 %) пациентов многососудистое поражение коронарных артерий, у 4 (8 %) пациентов – двухсосудистое поражение.

Всем пациентам помимо клинико-инструментальных методов исследования было проведено определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении в клинику. Исследование NT-proBNP (референтный предел для мужчин 0–125 пг/мл, для женщин – 0–150 пг/мл) выполняли на электрохемилюминисцентном анализаторе «Elecsys 2010» (Германия, Швейцария, Австрия) с использованием стандартных наборов («Roche Diagnostics», Германия, Швейцария, Австрия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Полученные в ходе исследования данные обработали методами параметрической статистики с помощью программы Microsoft Excel с опцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (σ), 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 исследования и их обсуждение. На первых этапах исследования для того, чтобы определить клинико-диагностическое значение NT-proBNP у кардиохирургических больных, провели

корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных 1 и 2 групп и клинико-функциональными данными пациентов при поступлении в стационар. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2

Корреляционные связи между дооперационными уровнями NT-proBNP и клинико-функциональными данными больных 1 и 2 групп

Клинико-функциональный показатель	1 группа		2 группа	
	г	р	г	р
Возраст, лет	0,03	> 0,05	0,06	> 0,05
Функциональный класс NYHA	0,45	0,001	0,41	0,02
Стадия НК по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко	0,45	0,001	0,27	> 0,05
Функциональный класс стенокардии напряжения	-	-	0,43	0,02
ФВЛЖ, %	-0,42	0,001	-0,63	0,02
КДОЛЖ, мл	0,84	0,001	0,36	0,02
КСОЛЖ, мл	0,62	0,001	0,05	> 0,05
ЛПД длина, см	0,75	0,001	-	-
ЛПД ширина, см	0,97	0,001	-	-

Примечание: ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ЛПД – левое предсердие, NYHA – New York Heart Association

При проведении корреляционного анализа (табл. 2) у пациентов с ХРБС и ИБС выявлена статистически достоверная умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA сердечной недостаточности (при этом коэффициент корреляции составил $r = 0,45$ и $r = 0,41$ у больных 1 и 2 групп, соответственно, $p = 0,001$ и $p = 0,02$).

У пациентов 1 группы была отмечена статистически достоверная умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и стадией недостаточности кровообращения по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко ($r = 0,45$, $p = 0,001$), а у пациентов с ИБС – статистически недостоверная слабая корреляция ($r = 0,27$, $p > 0,05$). Кроме того, у пациентов 2 группы была отмечена статистически достоверная умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и стенокардией напряжения ($r = 0,43$, $p = 0,02$).

При проведении корреляционного анализа (табл. 2) была выявлена статистически достоверная умеренная отрицательная корреляция между уровнем NT-proBNP и ФВЛЖ ($r = -0,42$, $p = 0,001$ и $r = -0,63$, $p = 0,001$) у пациентов 1 и 2 групп.

У пациентов 1 группы была отмечена статистически достоверная выраженная положительная корреляция с КДОЛЖ ($r = 0,84$, $p = 0,001$) и статистически достоверная умеренная положительная корреляция КСОЛЖ ($r = 0,62$, $p = 0,001$), у пациентов с ИБС – статистически достоверная умеренная положительная корреляция с КДОЛЖ ($r = 0,36$, $p = 0,001$) и отсутствовала корреляция с КСОЛЖ.

У пациентов 1 группы была отмечена статистически достоверная выраженная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и размерами левого предсердия (длина ЛПД $r = 0,75$, $p = 0,001$ и ширина ЛПД $r = 0,97$, $p = 0,001$).

Не было выявлено корреляций между уровнем NT-proBNP и возрастом пациентов 1 и 2 групп.

У 44 пациентов 1 группы уровень NT-proBNP при поступлении варьировал от 362 до 1936 пг/мл и составил $1104,3 \pm 134,96$ пг/мл (рис. 1), что в 11,18 раз выше значений контрольной группы ($98,97 \pm 7,65$ пг/мл). У 6 пациентов уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении был выше 10 000 пг/мл (13016; 17794; 23220; 21339; 16571; 10503) и в среднем составил $16277,1 \pm 1845,20$ пг/мл (рис. 1).

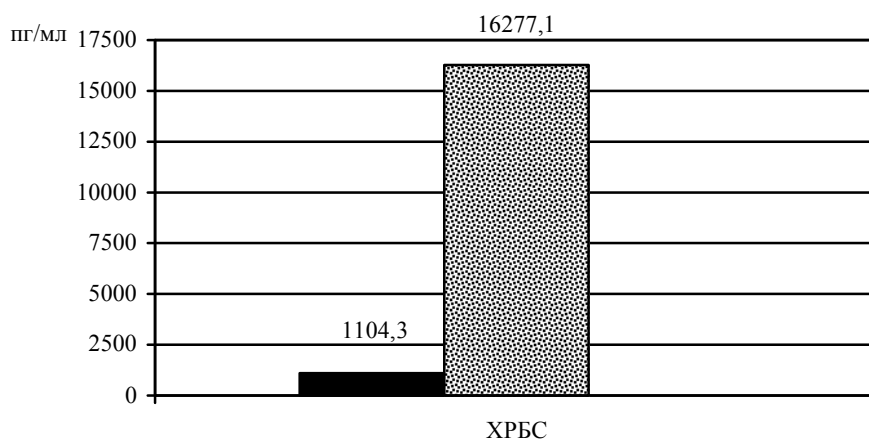


Рис. 1. Дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС при поступлении в клинику

У 45 пациентов 2 группы уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении варьировал от 300 до 1494 пг/мл и составил $662,75 \pm 78,12$ пг/мл (рис. 2), что в 8,48 раз выше значений контрольной группы ($68,97 \pm 3,65$ пг/мл). У 5 пациентов уровень NT-proBNP выше 9 000 пг/мл (9149; 16195; 16336; 9152; 21910) и составил $14548 \pm 2433,77$ пг/мл (рис. 2).

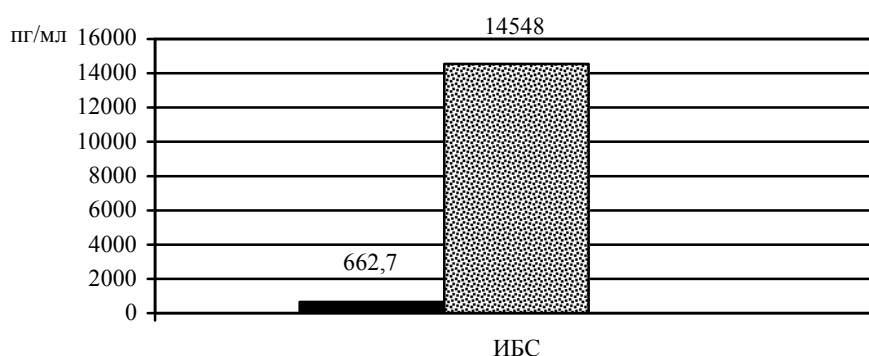


Рис. 2. Дооперационные уровни NT-proBNP в сыворотке крови больных ИБС при поступлении в клинику

Представилось интересным сопоставить значения NT-proBNP в сыворотке крови больных при поступлении с течением раннего послеоперационного периода. У пациентов 1–2 групп с уровнем NT-proBNP меньше 2 000 пг/мл ранний послеоперационный период протекал без осложнений; в послеоперационном периоде пациенты получали стандартное лечение, пребывание пациентов в реанимационном отделении продолжалось в среднем $25,36 \pm 5,41$ часов, инотропная поддержка не требовалась, пациенты были выписаны на $14,13 \pm 0,62$ сутки.

У пациентов с высокими значениями NT-proBNP (более 9 000 пг/мл) в сыворотке крови при поступлении ранний послеоперационный период осложнился сердечно-сосудистой недостаточностью, пребывание пациентов в реанимационном отделении составило $93,26 \pm 15,65$ часов, инотропная поддержка в среднем продолжалась $49,67 \pm 12,70$ часов, пациенты были выписаны на $22,9 \pm 0,95$ сутки.

Обсуждая взаимосвязи между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови кардиохирургических больных и функциональным классом NYHA, необходимо отметить, что Д.В. Шумаков с соавторами [5] не обнаружили корреляций между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA. В то же время другие авторы [3, 7] описали ее наличие, однако указали, что одни и те же концентрации NT-proBNP могут быть выявлены у пациентов разных функциональных классов. Известно, что функциональный класс NYHA является интегральным показателем тяжести состояния больного [3].

В ходе исследования выявлена корреляция между уровнем NT-proBNP и стадией недостаточности кровообращения по И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко у пациентов ХРБС и ИБС. У пациентов с

ИБС была отмечена умеренная положительная корреляция между уровнем NT-proBNP и функциональным классом стенокардий напряжения.

Корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и эхокардиографическими показателями функции сердца позволил выявить умеренную зависимость между NT-proBNP и ФВЛЖ, выраженную – между объемными характеристиками сердца (КДОЛЖ, КСОЛЖ, длиной и шириной ЛП). Полученные результаты совпадают с данными других авторов [2] и свидетельствуют о диастолической и систолической дисфункции левого желудочка и выраженности порока сердца.

У пациентов с ИБС корреляционный анализ между уровнем NT-proBNP и эхокардиографическими показателями функции сердца позволил выявить умеренную зависимость между NT-proBNP и ФВЛЖ, слабую – между NT-proBNP и КДОЛЖ, отсутствовала зависимость между NT-proBNP и КСОЛЖ. Наши данные не совпадают со сведениями других авторов, которые выявили у больных ИБС корреляцию между NT-proBNP и эхокардиографическими показателями (КДОЛЖ и КСОЛЖ), на основании полученных данных авторы предположили, что у пациентов ИБС наблюдается диастолическая и систолическая дисфункция левого желудочка [3, 9]. Результаты наших исследований позволяют полагать, что уровень NT-proBNP отражает тяжесть имеющихся диастолических расстройств у группы пациентов ИБС с сохраненной систолической функцией левого желудочка.

При поступлении средняя концентрация NT-proBNP в сыворотке крови больных с ХРБС и ИБС была выше значений контрольной группы. Однако провести прямое сопоставление полученных результатов с данными других авторов [2, 3, 8] не представляется возможным, так как в этих исследованиях использовались различные методы для оценки концентрации изучаемого пептида. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязей между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови и возрастом больных ХРБС и ИБС, в отличие от других авторов [2, 3, 7], показавших, что уровень NT-proBNP отчетливо зависит от возраста. Данный факт можно объяснить тем, что исследуемые группы пациентов были однородны, они были практически одного возраста (средний возраст у больных ХРБС составил $55,08 \pm 1,09$ лет, у больных ИБС – $57,3 \pm 0,94$ лет). Кроме того, средний уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС был выше, чем у пациентов с ИБС. Возможно, данный факт можно объяснить тем, что 1 исследуемая группа состояла преимущественно из женщин, а 2 – из мужчин. В литературе описан факт наличия различий уровней NT-proBNP в сыворотке крови в зависимости от пола, у женщин концентрация NT-proBNP на 15–20 % выше, чем у мужчин [3].

В данном исследовании выраженность корреляционной связи между уровнем NT-proBNP и функциональным классом NYHA была умеренная у пациентов с ХРБС и ИБС. Выявленная корреляция между уровнем NT-proBNP в сыворотке крови больных и функциональным классом NYHA указывает на то, что уровень NT-proBNP в сыворотке крови кардиохирургических больных может быть использован для оценки тяжести состояния (выраженности сердечной недостаточности).

На основании проведенного исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и ИБС при поступлении в клинику достоверно взаимосвязан с выраженностью сердечной недостаточности (функциональный класс по NYHA, ФВЛЖ).

2. У больных ХРБС уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении в клинику достоверно взаимосвязан с эхокардиографическими показателями функции сердца (КДОЛЖ, КСОЛЖ, размерами ЛП), что указывает на нарушение гемодинамики (диастолической и систолической дисфункции левого желудочка) и выраженности порока сердца.

3. У больных ИБС уровень NT-proBNP в сыворотке крови при поступлении в клинику достоверно взаимосвязан с КДОЛЖ, что свидетельствует о систолической дисфункции левого желудочка.

Определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови больных ХРБС и ИБС необходимо включить в комплекс предоперационного обследования для объективизации тяжести состояния (выраженности сердечной недостаточности) наряду с клинико-функциональными данными пациента. Возможно, данный показатель может стать критерием для отбора пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Андреев, Д. А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности : диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // Д. А. Андреев // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 42–46.
2. Бокерия, Л. А. Мозговой натрийуретический пептид – современный маркер сердечной недостаточности. Клиническое значение / Л. А. Бокерия, Д. Ш. Самуилова, М. Г. Плющ // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 61–65.
3. Козлов, И. А. Предоперационный уровень натрийуретических пептидов В-типа и результаты клинко-функционального обследования кардиохирургических больных / И. А. Козлов, И. Е. Харламова, Л. А. Кричевский // Общая реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 24–28.
4. Сапрыгин, Д. Б. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NT-proBNP, при кардиоваскулярной патологии / Д. Б. Сапрыгин, В. А. Мошина // Лабораторная медицина. – 2003. – № 8. – С. 1–8.
5. Шумаков, Д. В. Прогностическое значение натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных / Д. В. Шумаков, О. П. Шевченко, О. В. Орлова и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2007. – № 1. – С. 54–61.
6. Hutfless, R. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery / R. Hutfless, R. Kazanegra, M. Madani et al. // J. Ann. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 1873–1879.
7. Morimoto, K. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentration in patients undergoing cardiac surgery / K. Morimoto, T. Mori, S. Ishiguro et al. // Surg. Today. – 1998. – Vol. 28, № 1. – P. 23–29.
8. Richards, M. Comparison of B-type natriuretic for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards, M. G. Nicholls, E. A. Espiner et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 52–60.
9. Vanderheyden, M. Brain and other natriuretic peptides molecular aspects / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 110, № 2. – P. 124–127.

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

Мотрева Анна Павловна, кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Тарасов Дмитрий Георгиевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

УДК 616.248-06:611-018.74

© О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, В.А. Полунина, 2013

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

ЗАВИСИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОСОСУДИСТОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ФАЗЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Для выявления зависимости нарушений микрососудистой реактивности от степени тяжести и фазы бронхиальной астмы (БА) был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Обследовано 22 пациента со среднетяжелым течением БА (группа 1), 28 пациентов с БА тяжелого течения (группа 2) и 50 соматически здоровых лиц. В обеих группах больных БА при обострении заболевания наблюдали формирование гиперемического типа кровотока. Признаки эндотелиальной дисфункции у больных БА среднетяжелого течения,

выявленные в период обострения, полностью нивелировались после лечения. У пациентов с тяжелым течением БА наблюдалась персистенция эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микрососудистая реактивность, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелиальная дисфункция.

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

THE DEPENDENCE OF DISRUPTION OF MICROVASCULAR REACTIVITY ON SEVERITY AND PHASE OF BRONCHIAL ASTHMA

To identify the dependence of disruption of microvascular reactivity on severity and phase of bronchial asthma (BA) the method of laser Doppler flowmetry was used. 22 patients with mild BA (group 1), 28 patients (group 2) and 50 somatically healthy persons have been examined. In both groups of patients with BA in acute condition of the disease the formation of hyperemic type of blood circulation was found out. Symptoms of endothelial dysfunction in patients with mild course of BA detected in the period of acute condition of the disease were almost completely relieved after therapy. In patients with severe BA persistence of endothelial dysfunction was observed.

Key words: bronchial asthma, microvascular reactivity, laser Doppler flowmetry, endothelial dysfunction.

Введение. Одной из ведущих причин высокой летальности в популяции больных бронхиальной астмой (БА) является вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов [2]. В патогенезе сосудистых осложнений БА велико значение нарушений микроциркуляции и вазорегулирующей функции эндотелия, которые носят распространенный характер, охватывая все звенья системы периферического кровообращения [1]. В связи с этим состояние системы микроциркуляции является предметом активного изучения как в экспериментальной, так и в клинической пульмонологии.

Цель: выявить зависимость нарушений микрососудистой реактивности от степени тяжести и фазы бронхиальной астмы с помощью функциональных проб при проведении лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7).

В условиях терапевтического отделения ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» обследовано 50 больных БА и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. В зависимости от тяжести течения БА все пациенты были распределены на две группы наблюдения. В первую группу вошли 22 пациента со среднетяжелым течением БА. Вторую группу составили 28 больных с тяжелым течением БА. Возраст пациентов первой и второй групп колебался от 30 до 59 лет. Средний возраст больных составил $44,17 \pm 1,5$ года. Среди них мужчин было 23 человека (46 %), женщин – 27 человек (54 %). Длительность заболевания в среднем составила $14,5 \pm 1,3$ лет.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия выполняли с помощью лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02», оснащенного блоком «ЛАКК-ТЕСТ» для реализации ионофоретических проб. Лазерную доплеровскую флоуметрию у больных БА осуществляли дважды: в день поступления и за день до выписки из стационара.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы Statistica 7.0, (Stat Soft Inc., USA). Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: среднее значение, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднеарифметической. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости принимали 5% ($p = 0,05$) [4].

Результаты исследования и их обсуждение. При детальном анализе параметров тканевой перфузии у всех исследуемых больных БА до лечения было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению с группой соматически здоровых лиц увеличение показателя микроциркуляции (ПМ) с формированием гиперемического типа микрокровоотока, что расценено как ослабление артериольного сосудистого тонуса, приводящего к увеличению объема крови в артериолах при обострении заболевания. Выявляли и статистически значимое ($p < 0,05$) снижение коэффициента вариации (K_v), что характеризует угнетение вклада вазомоторного компонента в модуляцию тканевого кровотока. Вели-

чина флакса (среднее квадратичное отклонение (СКО)), используемая для оценки активных модулирующих механизмов сосудистого тонуса, также была снижена.

При обострении заболевания у пациентов со среднетяжелой БА наблюдалось увеличение амплитуд всех активных ритмических составляющих ЛДФ-граммы (особенно преобладающими были эндотелиальные α -ритмы и вазомоции). У больных при тяжелом течении БА во время обострения наблюдалось угнетение эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса и увеличение роли пассивных респираторно-пульсовых флуктуаций. Однако преобладающим было снижение не только амплитуд эндотелиальных α -ритмов, но и нейрогенных колебаний, что указывало на более грубые нарушения регуляторных микрососудистых механизмов по сравнению с больными БА среднетяжелого течения.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с БА была выявлена отрицательная корреляционная связь между амплитудой эндотелиальных α -ритмов и наличием эмфиземы ($r = -0,41$, $p < 0,05$), степенью дыхательной недостаточности ($r = -0,56$, $p < 0,05$) и сатурацией артериальной крови кислородом ($r = -0,63$, $p < 0,05$). Данные зависимости подтверждают угнетение активных эндотелиальных флуктуаций под влиянием гипоксии при нарастании дыхательной недостаточности и наличии эмфиземы.

Для оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока и сосудистого эндотелия проводили фармакологические пробы с использованием эндотелий-независимого (5 % раствора нитропруссид натрия) и эндотелий-зависимого (5 % раствора ацетилхолина) вазодилаторов.

У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА при поступлении в стационар было выявлено быстрое развитие вазодилатационной реакции при ионофорезе ацетилхолина (в виде укорочения интервала Т2-Т4 АХ на ЛДФ-грамме), интерпретированное как компенсаторное ускорение выброса эндотелием вазодилатирующих субстанций при обострении БА. Однако эндотелий-зависимая вазодилатация быстро развивалась, а также быстро и прекращалась, о чем свидетельствует укорочение времени восстановления кровотока (Т4-Т6 АХ) по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,05$). Данный факт был расценен как следствие быстрого истощения эндотелиальных ферментных систем, участвующих в синтезе сосудорасширяющих субстанций.

При определении корреляционных взаимосвязей у больных БА выявлена отрицательная корреляционная зависимость средней силы между временем развития максимальной вазодилатации при ионофорезе ацетилхолина (Т2-Т4 АХ) и степенью дыхательной недостаточности ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Таким образом, при нарастании степени дыхательной недостаточности отмечается укорочение времени развития вазодилатации, что отражает компенсаторную гиперреактивность сосудистой стенки у пациентов в период обострения заболевания. Кроме того, у данной группы больных наблюдалась прямая зависимость средней силы между временем восстановления кровотока при ионофорезе ацетилхолина (Т2-Т4 АХ) и показателем объема форсированного выдоха (ОФВ₁) после ингаляции бронхолитика ($r = 0,49$, $p < 0,05$), что отражает общность бронхиальной и микрососудистой гиперреактивности. Наблюдалась выраженная прямая зависимость между резервом капиллярного кровотока при ионофорезе ацетилхолина (РКК АХ) и сатурацией артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии ($r = 0,58$, $p < 0,05$), что указывало на снижение (и, возможно, истощение) эндотелиальных резервов при нарастании гипоксии и дыхательной недостаточности.

Для осуществления сравнительного анализа эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации вычисляли коэффициент вазорегулирующей функции эндотелия – КЭФ [3]. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА при обострении КЭФ был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы соматически здоровых лиц, что указывало на нарушение функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных БА как среднетяжелого, так и тяжелого течения при обострении заболевания.

В окклюзионной пробе было выявлено снижение резерва капиллярного кровотока при поступлении в стационар в обеих исследуемых группах больных БА, что отражало снижение выброса вазодилаторов микрососудистым эндотелием в ответ на механическую стимуляцию и, соответственно, на развитие дисфункции эндотелия.

За день до выписки пациентов из стационара на фоне клинической ремиссии проводили второе ЛДФ-тестирование, по результатам которого были получены следующие данные. В группах пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился К_v, что отражало улучшение состояния микроциркуляции у больных БА в результате активации эндотелиальных, нейрогенных и миогенных механизмов контроля при практически не изменяющейся величине ПМ. Величина СКО у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением БА при стихании

обострения практически достигла уровня аналогичного показателя в группе соматически здоровых лиц. Этот факт отражает сохранность механизмов модуляции сосудистого просвета у больных БА.

После повторного проведения амплитудно-частотного анализа ритмических составляющих доплерограмм отметили, что дилатация микрососудов при обострении заболевания у пациентов со среднетяжелым течением заболевания носит, скорее, функциональный, приспособительный характер, поскольку уменьшается или полностью нивелируется при стихании обострения. У пациентов с тяжелым течением БА после лечения амплитуды всех ритмических составляющих, напротив, увеличились, что было расценено как «запаздывание» вазодилатационной микрососудистой реакции. Признаки эндотелиальной дисфункции, выявленные у больных БА среднетяжелого течения в период обострения, полностью нивелировались после лечения. У пациентов с тяжелым течением БА, несмотря на увеличение коэффициента эндотелиальной функции, сохранялось статистически значимое, как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,05$), так и по сравнению с группой больных БА среднетяжелого течения ($p < 0,05$), снижение резерва капиллярного кровотока при стимуляции ацетилхолином, что указывало на стойкий характер нарушений функционального состояния микрососудистого эндотелия и персистенцию эндотелиальной дисфункции.

Заключение. У больных БА как среднетяжелого, так и тяжелого течения при обострении заболевания выявляли признаки эндотелиальной дисфункции, а именно – снижение коэффициента эндотелиальной функции при ионофоретических пробах и снижение резерва капиллярного кровотока в окклюзионной пробе. Признаки эндотелиальной дисфункции, выявленные у больных БА среднетяжелого течения в период обострения, полностью нивелировались при стихании обострения. У пациентов с тяжелым течением БА сохранялось статистически значимое снижение резерва капиллярного кровотока при стимуляции эндотелий-зависимым вазодилататором, что указывало на стойкий характер нарушений функционального состояния микрососудистого эндотелия и персистенцию эндотелиальной дисфункции.

Список литературы

1. Бродская, Т. А. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т. А. Бродская, В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76–84.
2. Зарубина, Е. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е. Г. Зарубина, Е. А. Мишина, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 31–34.
3. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G 01 N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

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

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

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

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

Полунина Валентина Александровна, интерн кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.Н. Полунин

**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ
ОКСИДА АЗОТА НА СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

У больных БА с генотипом 4a/4b обнаружены признаки дисфункции эндотелия. Носительство полиморфного генотипа 4a/4b является маркером повышенного риска развития дисфункции эндотелия при бронхиальной астме, причем ассоциировано с более тяжелой дисфункцией.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генотип, дисфункция эндотелия.

I.V. Sevostyanova, L.P. Voronina, E.A. Polunina, I.N. Polunin

**THE INFLUENCE OF POLYMORPHISM GENE OF ENDOTHELIAL SYNTHASE
OF NITROGEN OXIDE ON THE STATUS OF VASCULAR ENDOTHELIUM
OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA**

The characters of endothelium dysfunction have been found out in bronchial asthmatics with genotype 4a/4b. The carrier condition of polymorphic genotype 4a/4b was a marker of increased risk of endothelium dysfunction at bronchial asthma progress and it was associated with more serious endothelium dysfunction.

Key words: bronchial asthma, genotype, dysfunction of endothelium.

Введение. Одной из причин инвалидизации и высокой летальности больных бронхиальной астмой (БА) является вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов [3]. В качестве первичного звена поражения сосудистой стенки рассматривается эндотелиальная дисфункция – одно из системных проявлений БА, развивающееся в ответ на воздействие ряда патогенетических повреждающих факторов заболевания. В последние десятилетия активно обсуждается роль полиморфизма 4a/4b в четвертом интроне гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NO-синтазы) в развитии и прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Считается, что в основе этого лежит дисфункция сосудистого эндотелия, в развитии которой велика роль данного полиморфизма. Также имеются данные об ассоциации полиморфизма 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы и бронхиальной астмы [1]. В связи с этим представляется актуальным исследование влияния данного полиморфизма на состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой.

Цель: изучить полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных БА во взаимосвязях с показателями функциональной активности эндотелия.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 276 пациентов в возрасте от 25 до 60 лет, поступивших на лечение в терапевтическое отделение ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» с верифицированным диагнозом: бронхиальная астма, смешанная форма (инфекционно-зависимая и атопическая), фаза обострения. Средний возраст пациентов составил $41,1 \pm 2,7$ года.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Проводились функциональные пробы: две ионофоретические пробы (с последовательным использованием фармакологических стимулов: нитропрусида натрия и ацетилхолина).

Определение уровня натрийуретического пептида типа С (СНП) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест систем «NT-proCNP» («Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия).

На основании данных ионофоретических проб и уровня СНП каждому пациенту сделано заключение о наличии и выраженности эндотелиальной дисфункции.

Генотипирование по полиморфному маркеру гена NOS3 проводили на геномной ДНК, выде-

ленной из цельной крови. Полиморфные участки гена NOS3 амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Аллели полиморфного участка eNOS4b/4a идентифицировали путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Статистическую обработку данных проводили при помощи статистической программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA) [2].

Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: среднее значение и медиану, 5 и 95 процентиля. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении связанных групп – W критерий Вилкоксона. При сравнении качественных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. В работе проводили расчет абсолютного риска (АР) события, повышения абсолютного риска (ПАР) развития события, относительного риска (ОР), повышения относительного риска (ПОР), отношения шансов (ОШ), доверительного интервала (ДИ) для ПАР, ДИ для ОР (по Katz), для ОШ (по Woolf). Критический уровень статистической значимости принимали 5 % ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. В работе было установлено, что у больных БА имеет место нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия, то есть дисфункция эндотелия различной степени выраженности, проявляющаяся снижением коэффициента эндотелиальной функции (КЭФ) и повышением уровня натрийуретического пептида типа С (СНП). В зависимости от выраженности ЭД выделены пациенты: с нормальным функциональным состоянием сосудистого эндотелия, имевшие значение $\text{КЭФ} \geq 1$, с умеренной дисфункцией сосудистого эндотелия – $\text{КЭФ} < 1$, но $\geq 0,8$ (без гиперпродукции СНП и с гиперпродукцией СНП) и с выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия (ДЭ) – $\text{КЭФ} < 0,8$.

Была предпринята попытка проследить зависимость состояния сосудистого эндотелия у больных БА от наличия или отсутствия полиморфизма 4a/4b гена eNOS. Для этого было выделено 2 группы: больные БА с генотипом 4b/4b ($n = 155$ человек) и больные БА с полиморфным генотипом 4a/4b ($n = 121$ человек). В указанных группах было определено значение КЭФ и СНП. Значение КЭФ у больных БА с генотипом 4b/4b составило 1,12, что было статистически значимо ($p = 0,003$) ниже по сравнению с группой контроля. Обращало на себя внимание то, что значение медианы КЭФ в группе больных БА с генотипом 4b/4b было больше 1, что отражало отсутствие ДЭ, однако значение 5 процентиля было существенно меньше 1, что указывало на наличие в данной группе пациентов с ухудшением функционального состояния сосудистого эндотелия. Уровень СНП в группе больных БА с генотипом 4b/4b составил 6,77 пг/мл, что не имело статистически значимых различий с группой контроля ($p = 0,714$), однако значение 95 процентиля уровня СНП в группе больных БА с генотипом 4b/4b было выше по сравнению с контрольной группой. В группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b значение КЭФ составило 0,83, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), а также БА с генотипом 4b/4b ($p = 0,001$). Уровень СНП в группе больных БА с полиморфным генотипом 4a/4b составил 11,95 [6,4; 35,86] пг/мл, что было статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и в группе больных БА с генотипом 4b/4b ($p = 0,001$).

Таким образом, у больных БА с генотипом 4a/4b выявлены признаки ДЭ: уменьшение КЭФ и увеличение уровня СНП (медианы и 95 процентиля).

При изучении частоты встречаемости дисфункции эндотелия различной выраженности в группах больных БА с различными вариантами полиморфизма гена eNOS было установлено, что в группе больных БА с генотипом 4b/4b имели ДЭ 50 человек, что составило 32,3 % от числа пациентов в группе больных БА с генотипом 4b/4b и 18,1 % от общего числа обследованных пациентов и было статистически значимо меньше, чем пациентов, не имеющих ДЭ – 105 человек (67,7 %; 38 %), ($\chi^2 = 13,2$; $df = 1$; $p < 0,001$). При этом умеренную ДЭ без гиперпродукции СНП имели 19 человек (12,3 %; 6,9 %), что было статистически значимо меньше, чем пациентов без ДЭ ($\chi^2 = 44,3$; $df = 1$; $p < 0,001$). Умеренную ДЭ с гиперпродукцией СНП имели в группе больных БА с генотипом 4b/4b 22 человека (14,2 %; 7,9 %), что было статистически значимо меньше, чем пациентов без ДЭ ($\chi^2 = 39,9$; $df = 1$; $p < 0,001$), однако не имело статистически значимых различий с частотой встречаемости умеренной ДЭ без гиперпродукции СНП ($\chi^2 = 0,19$; $df = 1$; $p = 0,659$). Выраженную ДЭ имели в группе больных БА с генотипом 4b/4b 9 человек (5,8 %; 3,3 %), что было статистически значимо меньше, чем пациентов без ДЭ и пациентов с умеренной ДЭ с гиперпродукцией СНП ($\chi^2 = 39,9$; $df = 1$; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 52,3$; $df = 1$; $p < 0,001$), однако не имело статистически значимых различий с частотой встречаемости умеренной ДЭ без гиперпродукции СНП ($\chi^2 = 3,28$; $df = 1$; $p = 0,07$). В группе

больных БА с генотипом 4a/4b число пациентов, имеющих ДЭ, было статистически значимо ($\chi^2 = 51,0$; $df = 1$; $p < 0,001$) меньше, чем число пациентов, не имеющих ДЭ, и составило 107 человек (88,42 %; 38,8 %) против 14 (11,6 %; 5,1 %), что статистически значимо отличалось от группы больных БА с генотипом 4b/4b ($\chi^2 = 38,03$; $df = 1$; $p < 0,001$). Умеренная ДЭ без гиперпродукции СНП наблюдалась у 9 больных БА с генотипом 4a/4b (7,4 %; 3,3 %), что не имело статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,99$; $df = 1$; $p = 0,319$) с числом пациентов данной группы без ДЭ. Умеренная ДЭ с гиперпродукцией СНП встречалась у 46 больных БА с генотипом 4a/4b (38,1 %; 16,7 %), а выраженная ДЭ у 52 пациентов данной группы (42,9 %; 18,8 %), что в обоих случаях было статистически значимо больше ($\chi^2 = 12,38$; $df = 1$; $p < 0,001$ и $\chi^2 = 34,28$; $df = 1$; $p < 0,001$), чем в группе пациентов с генотипом 4b/4b.

Таким образом, были выявлены четкие различия частоты встречаемости ДЭ различной степени выраженности в зависимости от варианта генотипа NO-синтазы как в стадии обострения заболевания, так и после проведенного лечения.

Далее был произведен расчет рисков развития ДЭ у больных БА в зависимости от генотипа eNOS. Абсолютный риск (АР) развития ДЭ в группе больных БА с генотипом 4a/4b составил 0,88 или 88 %, а в группе больных БА с генотипом 4b/4b – 0,32 или 32 %. Повышение абсолютного риска (ПАР) развития ДЭ в группе больных БА с генотипом 4a/4b составило 0,56 или 56 %. Значение относительного риска (ОР) развития ДЭ в группе больных БА с генотипом 4a/4b относительно группы больных БА с генотипом 4b/4b составило 2,74. Значение ОР было больше 2,5, это позволило расценить его как высокий. Также на статистически значимое увеличение развития риска ДЭ в группе больных БА с генотипом 4a/4b относительно группы больных БА с генотипом 4b/4b указывало значение ДИ, больше 1, а также значение показателя ПОР (повышение относительного риска) больше 1, а именно – 1,47. Отношение шансов развития ДЭ в группе больных БА с генотипом 4a/4b относительно группы больных БА с генотипом 4b/4b составило 16,05 [95 % ДИ 8,35; 30,94]. То, что значение ДИ больше 1, указывает на статистически значимые различия по изучаемому признаку в группах больных БА с различными вариантами генотипа eNOS.

Заключение. У больных БА с генотипом 4a/4b выявлены признаки ДЭ: уменьшение КЭФ и увеличение уровня СНП. При изучении частоты встречаемости ДЭ у пациентов с различными вариантами гена eNOS было выявлено увеличение количества пациентов с ДЭ, в том числе большей выраженности в группе больных БА – носителей полиморфного генотипа 4a/4b. Это подтверждалось также повышением абсолютного и относительного риска развития ДЭ в группе больных с полиморфным генотипом 4a/4b (ПАР = 0,56; ПОР = 1,47) и высоким отношением шансов (ОШ = 16,05).

Список литературы

1. Баранов, В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, Е. В. Баранова и др.; под ред. В. С. Баранова. – СПб. : ООО «Изд-во Н-Л», 2009. – 527 с.
2. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
3. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. – СПб. : Нормедиздат, 2006. – 308 с.

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

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

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунин Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Л.В. Степанян^{1,2}, С.П. Синчихин¹

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ИММУНИТЕТА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

Проведен анализ результатов исследования гемостаза: фибринолитической (XIIa-зависимого фибринолиза) и противосвертывающей (AT-III) систем; цитокинов IL-1 β , IL-6, FNO- α у пациенток с неразвивающейся беременностью в сыворотке крови и аспирате из полости матки (основная группа n = 50, группа сравнения n = 30). Проведенный анализ исследования параметров гемостазиограммы позволил констатировать высокий риск развития повышенной кровопотери у пациенток с неразвивающейся беременностью, а также достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: *неразвивающаяся беременность, гемостаз, цитокины.*

L.V. Stepanyan, S.P. Sinchikhin

THE FEATURES OF THE MECHANISM OF IMMUNITY AND HEMOSTASIS IN MISSED PREGNANCY

The analysis of the results of the research of hemostasis: fibrinolytic (XIIa-dependent fibrinolys) and anticoagulants (AT-III) systems, cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α in patients with missed pregnancy (the main group of n = 50, the comparison group n = 30) was made. The analysis of the researches of parameters hemostasiogram identified the state high risk of increased bleeding in patients with missed pregnancy, also stated reliable increase in the concentration of proinflammatory cytokines.

Key words: *missed pregnancy, hemostasis, cytokines.*

Введение. Проблема неразвивающейся беременности (НБ) чрезвычайно актуальна в современном акушерстве и гинекологии как в клиническом, так и в социальном аспектах, частота данной патологии в структуре репродуктивных потерь встречается в 10–20 % наблюдений. Задержка погибшего плода в матке отрицательно сказывается на последующей репродуктивной функции женщины, угрожает не только ее здоровью, но и ее жизни за счет нарушений в системе гемостаза, которые проявляются коагулопатией потребления и геморрагическими осложнениями, а также инфекционно-воспалительными осложнениями [5, 6, 7, 8]. В то же время ряд исследователей обращает внимание на тот факт, что опасность кровопотери нарастает по мере увеличения длительности внутриутробной задержки плодного яйца [9]. Согласно исследованиям, предполагаемым механизмом возникновения коагулопатического кровотечения при НБ является поступление в кровоток матери в результате несостоятельности маточно-плацентарного барьера тромбопластических субстанций плодного яйца. В результате происходит сдвиг в свертывающей системе крови беременной в сторону гиперкоагуляции (хроническая форма синдрома ДВС), а в случае большого и продолжительного поступления гемокоагуляционных субстанций могут развиваться подострая и острая формы ДВС-синдрома [5, 6, 7, 8, 9]. В процессе внутрисосудистого свертывания образуются продукты, обладающие антикоагулянтной, антиагрегантной и фибринолитической активностью – растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) и продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФФ). Высокое их содержание способно полностью блокировать коагуляцию [5, 7]. Кроме того, поданным В.О. Бицадзе и А.Д. Макацария [5], помимо прямого влияния на свертывание крови, циркуляция повышенной концентраций РКМФ и ПДФФ приводит к ингибированию сократительной деятельности гладкой мускулатуры, что может быть причиной гипотонии матки, рефрактерной к воздействию эндо- и экзогенных окситотических веществ.

Рассматривая иммунную систему пациенток с НБ, следует отметить, что, по результатам исследований различных авторов, в данной группе не обнаруживалось первичных иммунодефицитов [2, 4, 8]. Можно предположить, что нарушения иммунного статуса при НБ могут быть обусловлены

вторичным иммунодефицитом, спровоцированным различными неблагоприятными факторами, среди которых к наиболее значимым относят бактериальные инфекции, стресс, неспецифические инфекционные хронические заболевания, длительный прием лекарственных средств и др. [1, 3, 10].

Цель: изучить состояние систем гемостаза и иммунитета на местном и системном уровнях у женщин с неразвивающейся беременностью.

Материалы и методы исследования. Материалами настоящего исследования послужили клинические, лабораторные данные обследования 80 женщин. Все обследуемые пациентки были разделены на две группы. Основную группу составили 50 пациенток с неразвивающейся беременностью. Группа сравнения ($n = 30$) состояла из женщин с нормально прогрессирующей беременностью, которые желали ее прервать.

Исследование системы гемостаза проводили, применяя иммуноферментный анализ с моно- и поликлональными антителами для количественного определения IL-1 β , IL-6, FNO- α в сыворотке крови, а также в аспирате из полости матки в динамике на фоне лечения. С этой целью применяли наборы для ИФА по определению концентрации IL-1 β (IL-6, FNO- α) фирмы ЗАО «Вектор-БЕСТ». С помощью тест-систем определяли показатели антитромбина-III (АТ-III) по U. Abildgaard и XII-а-зависимого фибринолиза с помощью измерения времени полного лизиса эуглобулиновой фракции.

Результаты исследования и их обсуждение. С целью изучения динамики исследуемых показателей в основной группе и группе сравнения определяли их значения до инструментального удаления плодного яйца, после хирургического вмешательства на 1 и 2 сутки как на местном, так и на системном уровнях (в сыворотке крови и аспирате из полости матки) (табл. 1, 2).

Таблица 1

Динамика исследуемых показателей системы гемостаза при прерывании беременности с НБ и нормально протекающей беременности в первом триместре гестационного периода в сыворотке крови ($M \pm m$)

Показатели гемостаза в сыворотке крови	Пациентки основной группы ($n = 50$)			Пациентки группы сравнения ($n = 30$)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
АТ-III (%)	140,44 $\pm$ 3,55	139,78 $\pm$ 4,16	138,88 $\pm$ 3,75	100,42 $\pm$ 2,23	101,55 $\pm$ 1,99	100,78 $\pm$ 1,78
XII-а, мин	17,05 $\pm$ 0,94	16,02 $\pm$ 0,81	15,74 $\pm$ 1,00	7,17 $\pm$ 0,58	7,10 $\pm$ 0,27	7,15 $\pm$ 0,54

Таблица 2

Динамика исследуемых показателей системы гемостаза при прерывании беременности с НБ и нормально протекающей беременности в первом триместре гестационного периода в аспирате из полости матки ($M \pm m$)

Показатели гемостаза в аспирате из полости матки	Пациентки основной группы ($n = 50$)			Пациентки группы сравнения ($n = 30$)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
АТ-III (%)	142,52 $\pm$ 2,25	142,92 $\pm$ 1,86	140,97 $\pm$ 1,99	101,42 $\pm$ 0,27	101,01 $\pm$ 0,38	100,08 $\pm$ 0,51
XII-а, мин	17,08 $\pm$ 0,99	16,11 $\pm$ 1,01	15,98 $\pm$ 1,05	9,01 $\pm$ 0,08	7,09 $\pm$ 0,45	6,87 $\pm$ 0,38

При сравнительном анализе показателей гемостазиограммы, применяемой в ежедневной практике, у пациенток основной группы по сравнению с показателями группы сравнения достоверных отклонений не выявлено ($p > 0,05$).

Проведенный анализ исследования параметров фибринолитической (XII-а-зависимого фибринолиза) и противосвертывающей (АТ-III) систем в сыворотке крови и аспирате из полости матки позволил констатировать, что при мертвом плоде риск развития коагулопатического кровотечения выше, чем при нормально протекающей беременности (табл. 1, 2).

В основной группе у 35 (70 %) из 50 пациенток показатели XII-а-зависимого фибринолиза, АТ-III в сыворотке крови и аспирате из полости матки оставались без изменений, XII-а-зависимый фибринолиз составил в сыворотке крови 16,27 $\pm$ 1,12 мин и 16,39 $\pm$ 1,45 мин в аспирате из полости матки; показатели АТ-III в сыворотке крови составили 139,7 $\pm$ 1,07 % и 142,14 $\pm$ 1,45 % в аспирате из полости матки. У 6 (12 %) пациенток из основной группы данные показатели ухудшились, что свиде-

тельствовало о нарастании напряженности в системе гемостаза и повышении вероятности кровотечения (у этих пациенток были выполнены повторные выскабливания полости матки по поводу кровотечения, эндометрита, гематометры).

В регуляции иммунного ответа важную роль играют цитокины – молекулы, продуцируемые иммунокомпетентными клетками. Было проведено изучение цитокинового профиля у больных с НБ.

Если при нормальном течении беременности (группа сравнения) величина показателя FNO-α, относящегося к классу Th1 цитокинов, составляет $2,96 \pm 0,18$ пг/мл в сыворотке крови и $3,11 \pm 0,64$ пг/мл в аспирате из полости матки [2, 3], то при задержке мертвого плода в матке этот показатель возрастал в основной группе до $8,44 \pm 0,64$ пг/мл в сыворотке крови и до $16,91 \pm 0,93$ пг/мл в аспирате из полости матки. Как следует из представленных данных, во всех случаях нарушения беременности показатель FNO-α статистически значим ($p < 0,05$) (табл. 3, 4). Остановливаясь на механизме неблагоприятного влияния повышенных значений FNO-α на течение беременности, следует отметить, что этот фактор наряду с IL-1 активирует свертывание крови, которой снабжается развивающийся эмбрион, что и может приводить к его гибели.

Таблица 3

Значения исследуемых показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток с неразвивающейся и нормально протекающей беременностью в первом триместре гестационного периода на фоне лечения ($M \pm m$), (пг/мл)

Показатели провоспалительных цитокинов	Пациентки основной группы (n = 50)			Пациентки группы сравнения (n = 30)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
IL-1β	$3,05 \pm 0,01$	$2,92 \pm 0,02$	$2,58 \pm 0,07$	$2,13 \pm 0,18$	$1,78 \pm 0,32$	$2,12 \pm 0,11$
IL-6	$11,99 \pm 1,04$	$11,02 \pm 0,98$	$11,01 \pm 1,00$	$6,99 \pm 0,32$	$5,42 \pm 0,35$	$5,01 \pm 0,55$
FNO-α	$9,78 \pm 1,08$	$8,45 \pm 0,45$	$7,07 \pm 0,51$	$3,01 \pm 0,23$	$3,08 \pm 0,15$	$2,78 \pm 0,14$

Таблица 4

Значения исследуемых показателей провоспалительных цитокинов в аспирате из полости матки у пациенток с неразвивающейся и нормально протекающей беременностью в первом триместре гестационного периода на фоне лечения ($M \pm m$), (пг/мл)

Показатели провоспалительных цитокинов	Пациентки основной группы (n = 70)			Пациентки группы сравнения (n = 30)		
	Период наблюдения			Период наблюдения		
	до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца		до хирургического вмешательства	после инструментального удаления погибшего плодного яйца	
		1 сутки	2 сутки		1 сутки	2 сутки
IL-1β	$11,1 \pm 1,92$	$10,08 \pm 0,99$	$9,99 \pm 0,92$	$2,31 \pm 0,08$	$2,19 \pm 0,12$	$2,25 \pm 0,25$
IL-6	$35,98 \pm 1,21$	$35,78 \pm 1,31$	$36,01 \pm 0,09$	$6,84 \pm 0,39$	$5,02 \pm 0,41$	$4,94 \pm 0,39$
FNO-α	$18,52 \pm 1,24$	$16,99 \pm 0,91$	$15,22 \pm 0,63$	$3,46 \pm 0,27$	$2,87 \pm 0,87$	$2,99 \pm 0,78$

При исследовании провоспалительного цитокина IL-1β отмечено достоверное повышение его концентрации в основной группе больных с НБ относительно показателя при нормальном течении беременности (группа сравнения), который составляет $2,01 \pm 0,21$ пг/мл в сыворотке крови и $2,25 \pm 0,15$ пг/мл в аспирате из полости матки [2, 3]. В основной группе: $2,85 \pm 0,04$ пг/мл на системном уровне и $10,39 \pm 1,28$ пг/мл – на местном уровне. Таким образом, у пациенток основной группы уровень IL-1β в сыворотке крови превышает в 1,5–2 раза, а в аспирате из полости матки в 5 раз показатели в группе сравнения (табл. 3, 4).

При анализе следующего провоспалительного цитокина – IL-6 – выявлено повышение его концентрации у пациенток с НБ по сравнению с показателями здоровых беременных женщин (в норме составляет $5,81 \pm 0,41$ пг/мл для сыворотки крови, $5,6 \pm 0,4$ пг/мл – для аспирата из полости матки) [2, 3]. Отмечено достоверное увеличение уровня IL-6 в основной группе до $11,34 \pm 1,01$ пг/мл в сыворотке крови и до $35,93 \pm 0,87$ пг/мл в аспирате из полости матки (табл. 3, 4).

В результате динамического наблюдения в течение 1 и 2 суток после лечения уровень показателей IL-1β, IL-6 и FNO-α в сыворотке крови и в аспирате из полости матки у 48 (96 %) из 50 пациенток основной группы практически не имели тенденции к каким-либо изменениям, из чего следует,

что риск инфекционно-воспалительных осложнений был достаточно высок. Лишь у 2 (4 %) пациенток были отмечены незначительные сдвиги, носящие недостоверный характер.

Заключение. Анализируя полученные данные, следует отметить, что гибель плода/эмбриона запускает механизмы нарушения гомеостаза и гемостаза в организме, которые могут вызвать ряд патологических изменений и привести к летальному исходу от повышенной кровопотери и/или кровотечения. Кроме того, исследования показали, что уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток основной группы превышает в 2–3 раза, а в аспирате из полости матки – в 5–7 раз показатели у пациенток группы сравнения, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе на местном уровне.

Представленные данные свидетельствуют о том, что при лечении неразвивающейся беременности целесообразно применять препараты, обладающие не только гемостатическим действием, но и противовоспалительными свойствами, которые способны воздействовать и на цитокиновый профиль как на системном, так и на местном уровнях.

Список литературы

1. Бережная, Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии : стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 26–34.
2. Доброхотова, Ю. Э. Неразвивающаяся беременность : аспекты этиологии. Возможность цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеабортном периоде / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Р. И. Озерова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 2. – С. 13–18.
3. Козлов, В. А. Участие интерлейкина-1 в развитии Th1- и Th2-зависимых вариантов хронической реакции «трансплантат против хозяина» / В. А. Козлов, И. В. Сафронов, О. Т. Кудаева, О. П. Колесникова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 8. – С. 185–187.
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 / И. К. Колесникова. – Иваново, 2004. – 24 с.
5. Макацария, А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. – М. : РУССО, 2001. – 703 с.
6. Омаров, С.-М. А. Профилактика кровотечений при неразвивающейся беременности / С.-М. А. Омаров, Ю. И. Магомедов // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 3. – С. 43–46.
7. Brancazio, L. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during early third trimester of pregnancy / L. R. Brancazio, K. A. Roperti, R. Stierer et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 173, № 6. – P. 1240–1245.
8. Cohen, M. Factors regulating trophoblast invasion / M. Cohen, P. Bischof // Gynecol. Obstet. Invest. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 126–130.
9. Morales, W. J. Premature rupture of membranes at < 25 weeks : a management dilemma / W. J. Morales, Th. Talley // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 168, № 2. – P. 503–507.
10. Mosmann, T. R. Functions of CD8 T-cell subsets secreting different cytokine patterns / T. R. Mosmann, L. Li, S. Sad // Semin. Immunol. – 1997. – Vol. 9, № 2. – P. 87–92.

Степанян Лусине Вардановна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11; врач акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 25-32-61, e-mail: lus-s84@mail.ru.

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

Н.С. Федоровская, Д.А. Дьяконов, Н.А. Федоровская

ОСОБЕННОСТИ Т-КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови»
ФМБА России

При изучении морфологических и иммуногистохимических особенностей Т-клеточного состава в гистологических срезах селезенки установлено увеличение количества общей популяции CD3⁺-лимфоцитов, обусловленное повышением числа CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов у всех больных апластической анемией вне зависимости от тяжести патологического процесса и сроков выполнения спленэктомии. Уменьшение содержания Т-хелперов (CD4⁺-позитивных клеток) в большей степени характерно для лиц с тяжелой формой заболевания и не связано с продолжительностью болезни до операции.

Ключевые слова: апластическая анемия, селезенка, иммуногистохимия.

N.S. Fedorovskaya, D.A. Dyakonov, N.A. Fedorovskaya

THE PECULIARITIES OF T-CELLULAR STATE IN THE SPLEEN IN APLASTIC ANEMIA

The morphologic and immunohistochemical features of T-cellular contain in histological slices of spleen were studied and stated the increase of common population number of CD3⁺-lymphocytes because of increase of CD8⁺ number of cytotoxic lymphocytes in all patients with aplastic anemia not depending on severity of pathological process and dates of fulfillment of splenectomy. The decrease of content of T-helpers (CD4⁺-positive cells) in the main degree may be characteristic for persons with severe form of disease and may be not connected with duration of disease before operation.

Key words: aplastic anemia, spleen, immunohistochemistry.

Введение. Одним из важных звеньев патогенеза апластической анемии (АА) является иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза. Это подтверждается повышением количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, инверсией хелперно-цитотоксического соотношения, увеличением продукции цитокинов (ИЛ-2, γ -интерферона, фактора некроза опухолей- α) данными клетками, ингибирующими гемопоэз и чувствительность клеток к гемопоэтическим факторам [2, 3, 6].

Спленэктомия является одним из видов иммуносупрессии, эффективность которой объясняется удалением большой массы активированных лимфоцитов, ответственных за выработку негативных регуляторов гемопоэза [1, 4, 5]. Однако данный вопрос изучен недостаточно и требует проведения дальнейших исследований в этом направлении. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов и их функционального состояния при АА в гистологических срезах селезенки с применением современных методов исследования, таких, как иммуногистохимия, позволяет расширить понимание роли данного лимфоидного органа в патогенезе этого тяжелого заболевания.

Цель: изучить особенности Т-клеточного состава (популяций CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, NK⁺) в селезенке у больных АА в зависимости от тяжести заболевания и сроков выполнения спленэктомии.

Материалы и методы исследования. Проведен морфометрический анализ гистологических срезов селезенки у 39 пациентов с АА. Из них у 15 (38,5 %) больных была установлена нетяжелая апластическая анемия (НАА) и у 24 (61,5 %) пациента – тяжелая степень заболевания (ТАА). В зависимости от длительности предоперационного периода все больные были разделены на две группы: с продолжительностью от начала заболевания до спленэктомии 2 месяца (1 группа, n = 25) и более 2 месяцев (2 группа, n = 14). Количество больных мужского пола было в 1,6 раза больше, чем женского (24 против 15, соответственно). До операции все больные принимали глюкокортикостероиды в дозе 1 мг/кг массы тела. Из общего количества пациентов АА 18 параллельно получали

циклоспорин-А и циклофосфамид (комбинированная иммунодепрессивная терапия (КИДТ)).

Для оценки клеточного состава послеоперационных селезенок было выполнено иммуногистохимическое исследование с помощью иммунопероксидазного метода, проводившееся на срезах с парафиновых блоков толщиной 3–5 мкм. При окрашивании использовали первичные антитела CD3, CD4, CD8, CD57 (NK) в рабочих разведениях, а также систему визуализации EnVISION, PEROXIDASE (DAB+) (Dako, Швейцария). Сравнительный анализ выполняли с образцами селезенок (судебно-медицинские вскрытия), взятых от 20 лиц, скончавшихся скоропостижно и не имевших в анамнезе заболеваний системы крови.

Морфометрический подсчет результатов осуществляли в световом микроскопе со встроенной фото- и видеокамерой Leica (Германия) с помощью программного обеспечения анализа изображений ImageScore Color, версии М с окуляром $\times 10$, при объективах $\times 10$, $\times 20$ и $\times 100$. Гистологические срезы оценивались в 20 полях зрения для каждого образца. С целью статистической обработки применялась программа IBM SPSS Statistics Version 19.0. Для выявления достоверности различий между показателями в сравниваемых группах использовали непараметрические двусторонние критерии Краскела-Уоллеса, Манна-Уитни с учетом поправки Бонферони при множественных сравнениях. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Результаты исследований представлены с указанием медианы, а также нижнего (25 %) и верхнего (95 %) квартилей для каждой группы.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ распределения Т-лимфоидных элементов установил, что общая популяция этих клеток ($CD3^+$) отмечалась преимущественно в периартериальных лимфоидных муфтах (ПАЛМ), ближе к центру, окружая сосуд в виде ободка у всех 39 больных АА и в группе сравнения. В меньшем количестве данные клетки локализовались в герминативных центрах, маргинальной зоне и красной пульпе. По процентному содержанию Т-лимфоцитов ($CD3^+$) отмечено достоверное увеличение данной популяции у всех больных АА, не получавших КИДТ до удаления селезенки, по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$). Кроме того, установлено достоверное повышение числа $CD3^+$ -экспрессирующих клеток при НАА, в отличие от пациентов с более тяжелым течением заболевания (таблицы 1–2).

Таблица 1

Процентное содержание в селезенке Т-субпопуляций у больных АА в зависимости от тяжести заболевания

Группы исследования	$CD3^+$	$CD8^+$	$CD4^+$	NK^+
Группа сравнения (n = 20)	10,2* (8,6; 12,3)	0,3* (0,2; 0,5)	7,1* (5,1; 8,0)	3,2 (2,3; 4,7)
НАА (n = 15)	15,3*** (13,5; 20,4)	4,6* (4,1; 6,0)	5,9 (3,3; 8,5)	3,4 (2,7; 4,8)
– НАА с КИДТ (n = 6)	13,6 (9,9; 18,0)	4,1* (3,6; 4,8)	5,6 (3,7; 9,3)	3,8 (2,0; 5,5)
– НАА без КИДТ (n = 9)	15,3* (13,7; 21,6)	5,0* (4,6; 7,1)	6,4 (3,3; 8,5)	3,4 (2,7; 4,6)
ТАА (n=24)	11,6** (10,2; 15,4)	4,4* (2,8; 5,7)	3,5* (2,9; 6,5)	3,6 (2,2; 4,9)
– ТАА с КИДТ (n = 12)	10,8 (9,4; 14,1)	3,6* (2,7; 6,0)	3,5* (2,6; 6,9)	3,0 (1,9; 5,6)
– ТАА без КИДТ (n = 12)	11,8* (11,3; 17,7)	4,7* (4,2; 5,5)	3,4* (3,1; 6,2)	3,6 (2,9; 4,6)

Примечание (здесь и далее): * – статистическая значимость различий по отношению к данным группы сравнения; ** – статистическая значимость различий между данными НАА и ТАА

Таблица 2

Процентное содержание в селезенке Т- и NK-клеточных субпопуляций у больных АА в зависимости от длительности течения заболевания до спленэктомии

Группы исследования	$CD3^+$	$CD8^+$	$CD4^+$	NK^+
Группа сравнения (n = 20)	10,2* (8,6; 12,3)	0,3* (0,2; 0,5)	7,1* (5,1; 8,0)	3,2 (2,3; 4,7)
1 группа (n = 25)	13,6* (11,2; 18,0)	4,9* (4,4; 5,6)	4,1* (3,2; 8,3)	3,4 (2,5; 4,6)
– 1 группа с КИДТ (n = 8)	12,9 (10,0; 15,7)	4,7* (3,1; 5,8)	5,0 (3,1; 8,4)	2,6 (1,9; 4,9)
– 1 группа без КИДТ (n = 15)	15,3* (11,3; 18,0)	4,9* (4,4; 5,6)	4,1* (3,2; 8,3)	3,6 (3,0; 4,2)
2 группа (n = 14)	13,5 (9,4; 14,6)	4,0* (2,8; 6,2)	3,3* (3,0; 5,7)	4,2 (1,9; 5,6)
– 2 группа с КИДТ (n = 6)	10,4 (9,2; 14,1)	3,2* (2,7; 4,3)	3,1* (2,6; 5,8)	4,7 (1,8; 6,1)
– 2 группа без КИДТ (n = 4)	14,2* (13,6; 15,1)	5,5* (4,4; 7,5)	4,4 (3,3; 6,3)	3,8 (2,1; 4,9)

Повышение количества $CD3^+$ -экспрессирующих клеток зависело в основном от значительного увеличения содержания в селезенке цитотоксических лимфоцитов, дающих положительную реакцию с $CD8^+$ ($p < 0,05$), которые локализовались преимущественно в красной пульпе, а также отмечались в периартериальных лимфоидных муфтах. Увеличение количества этой популяции лимфоцитов наблюдалось у пациентов как с различной формой заболевания, так и с разной продолжительностью предоперационного периода ($p > 0,05$). Цитотоксические лимфоциты, как известно, ответственны за выработку

негативных регуляторов гемопоэза, основными из которых являются γ -интерферон и ФНО- α .

Клетки, экспрессирующие $CD4^+$, преобладали в периартериальных лимфоидных муфтах. В меньшем количестве они определялись в красной пульпе. Наряду с этим было выявлено уменьшение количества Т-хелперов ($CD4^+$) у лиц с тяжелой степенью АА вне зависимости от сроков выполнения脾эктомии и проведенной КИДТ ($p < 0,05$).

НК $^+$ -позитивные клетки ($CD57^+$) локализовались преимущественно в маргинальной зоне и красной пульпе селезенки. Единичные клетки определялись в периартериальных лимфоидных муфтах. Различий в процентном содержании этих лимфоидных элементов во всех исследуемых группах не обнаружено ($p > 0,05$).

Заключение. Известно, что наивные Т-лимфоциты в селезенке дифференцируются в эффекторные Т-лимфоциты. Субпопуляция исходных $CD4^+$ Т-лимфоцитов, после презентации антигена активизированная дендритными клетками в ПАЛМ, трансформируется в Th1 и секретирует провоспалительные цитокины типа ИЛ-2, интерферона- γ , ФНО- β , таким образом, путем активации макрофагов влияет на воспалительные реакции. Т-лимфоциты $CD8^+$ рециркулируют также через ПАЛМ и, если они входят в контакт с родственным антигеном на антигенпрезентирующих клетках, активируются, пролиферируют и дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты. Из ПАЛМ, в которых $CD8^+$ контактируют с антигеном, Т-лимфоциты выходят после активации и дифференцирования в красную пульпу, а затем могут мигрировать к участкам депонирования антигена на периферии. Известно, что эффекторные Т-лимфоциты $CD8^+$ принимают участие в разнообразных системных реакциях организма, включая отторжение аллотрансплантата и аутоиммунное воспаление.

Таким образом, при АА в зависимости от тяжести заболевания и сроков проведения операции в селезенке наблюдалась общая тенденция к повышению содержания иммунокомпетентных клеток. Существенное повышение количества $CD3^+$ -экспрессирующих клеток у больных АА, в отличие от группы сравнения, связано, в первую очередь, со значительным увеличением количества цитотоксических $CD8^+$ -позитивных клеток. Вероятно, селезенка является не только своеобразным фильтром, задерживающим и/или накапливающим в себе активированные Т-лимфоидные элементы, но и служит источником образования $CD8^+$ -лимфоцитов с последующим выходом их в кровотоки. Удаление селезенки как органа иммуногенеза способствует снижению количества активированных цитотоксических лимфоцитов, а вместе с ними уменьшению содержания негативных регуляторов гемопоэза, которые вырабатываются этими клетками.

Список литературы

1. Программное лечение заболеваний системы крови : сб. алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В. Г. Савченко. – М. : Практика, 2012. – 1056 с.
2. Розанова, О. Е. Цитокинопосредованные аспекты иммунопатогенеза апластической анемии / О. Е. Розанова, Л. Н. Бубнова // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 34–38.
3. Розанова, О. Е. Соотношение основных цитокинов – позитивных и негативных регуляторов гемопоэза – у больных апластической анемией в различные фазы заболевания : рецидиве и ремиссии / О. Е. Розанова, Л. Н. Бубнова // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 423–424.
4. Руководство по гематологии : в 3 т. / под ред. А. И. Воробьева; 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – 416 с.
5. Семикина, Е. Л. Мембранные маркеры и рецептор к интерлейкину-2 лимфоцитов селезенки у детей с апластической анемией : выявление активных субпопуляций / Е. Л. Семикина, Н. А. Торубарова, В. Н. Жаров // Гематология и трансфузиология. – 1990. – Т. 35, № 8. – С. 24–26.
6. Young, N. S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia / N. S. Young, R. T. Calado, P. Scheinberg // Blood. – 2006. – Vol. 108, № 8. – P. 2509–2519.

Федоровская Надежда Станиславовна, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории патоморфологии крови, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, Россия, 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72, тел.: (8332) 37-24-76, e-mail: fednadst@mail.ru.

Дьяконов Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии крови, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, Россия, 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72, тел.: (8332) 67-37-38, e-mail: DiakonovDA@Rambler.ru.

Федоровская Нина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник гематологической клиники института, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, Россия, 610027 г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72, тел.: (8332) 37-24-76, e-mail: kirovniihematology@gmail.com.

УДК 616–008.9–06: 616–056. 52: 616. 67

© Е.Н. Чернышева, Т.Н. Панова, 2013

Е.Н. Чернышева, Т.Н. Панова

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

У 270 пациентов с метаболическим синдромом в возрасте от 30 до 60 лет (162 мужчины и 108 женщин) с помощью метода максимума правдоподобия изучали роль эндогенных и экзогенных факторов в развитии преждевременного старения при различной степени ожирения. У пациентов с индексом массы тела от 30 до 39,9 итоговый индекс Z в 1,25 раза выше, чем у пациентов с индексом массы тела от 40 выше. При любой степени ожирения доля относительного риска возникновения преждевременного старения при метаболическом синдроме крайне высока у пациентов с гиподинамией (в группе с I–II степенью ожирения – 61,8 %, в группе с III и выше степенью – 98,8 %) и перегрузкой калориями (69,7 и 96,4 %, соответственно), наследственность вносит менее значимый вклад.

Ключевые слова: *преждевременное старение, экзогенные и эндогенные факторы, степень ожирения, метаболический синдром.*

E.N. Chernysheva, T.N. Panova

STUDY OF THE ROLE OF EXOGENIC AND ENDOGENIC FACTORS ON THE SENILISM DEVELOPMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON THE DEGREE OF OBESITY

In 270 patients with metabolic syndrome, aged 30 to 60 years (162 men and 108 women) using the maximum likelihood method there were studied the role of endogenic and exogenic factors in the development of senilism by varying the degree of obesity. In patients with body mass index 30 to 39,9 the final index Z was in 1,25 times higher than that of patients with a body mass index above 40. At any rate the relative proportion of obesity risk of senilism and metabolic syndrome was very high in patients with a hypodynamia (in the group with the I–II degree of obesity – 61,8 %, in the group III or higher degree – 98,8 %) and calorie overload (69,7 and 96,4 %, respectively), the heredity gave less significant contribution.

Key words: *senilism, exogenic and endogenic factors, degree of obesity, metabolic syndrome.*

Введение. Преждевременное старение – это любое ускорение темпа старения, при этом индивидуум «опережает» средний уровень старения той здоровой группы, к которой он принадлежит. Диагностировать преждевременное старение можно, определив биологический возраст (БВ) [5]. Если БВ опережает календарный возраст, то старение развивается преждевременно. Проблема преждевременного старения занимает одно из ведущих мест среди наиболее актуальных вопросов современной науки, поскольку данный процесс способствует раннему развитию возрастной патологии – ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа [1]. В свою очередь, возникновение болезней способствует интенсификации темпа старения человека [2]. В организме человека практически все ткани имеют различную скорость старения, в связи с этим в возрастном аспекте индивидуумы имеют все больше различий. В результате календарный возраст нельзя назвать точным отражением процесса старения. На основании изучения БВ имеем возможность сравнить функциональное состояние индивидуумов одного календарного возраста и сопоставить темпы их старения.

На процесс преждевременного старения оказывают влияние как экзогенные факторы – канцерогены, ионизирующая радиация, электромагнитные поля, экологический дисбаланс, нарушение образа жизни (переедание, гиподинамия), вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), так и эндогенные – мутации в генах при синдроме прогерии, нарушения обменных процессов.

По данным различных исследователей, высок процент влияния на БВ генетических факторов (27–57 %) и менее значимо влияние экзогенных факторов [7]. По мнению профессора Г.Д. Бердышева, 60 % продолжительности жизни человека определяется при рождении, 40 % приходится на условия жизни и обстоятельства. М. Schoenmaker показал в своих исследованиях, что примерно 25 % вариации продолжительности жизни человека объясняется генетическими факторами [12].

Метаболический синдром (МС) одна из самых обсуждаемых проблем современной медицины. В основе развития данного состояния лежит инсулинорезистентность (ИР), представляющая собой нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие инсулина. Биологическое действие инсулина заключается в регуляции метаболических реакций (обмен углеводов, жиров и белков) и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов). Поэтому современное понятие ИР не сводится к параметрам, характеризующим только метаболизм углеводов, а включает в себя также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, экспрессии генов и др. [6]. Выделена группа генов – кандидатов ИР: ген инсулинового рецептора, ген белков семейства ИРС, ген фактора некроза опухоли α , ген ангиотензин-превращающего фермента, ген PPAR- γ , гены белков транспортеров глюкозы [9]. Таким образом, при МС имеет место и генетическая предрасположенность и влияние внешних факторов (перегрузка организма калориями и гиподинамия) для развития преждевременного старения. В ранее проводимых исследованиях была установлена сильная положительная корреляционная связь между БВ и индексом массы тела [10].

На основании вышеизложенного сформулирована **цель** исследования: изучить роль эндогенных и экзогенных факторов в развитии преждевременного старения у пациентов с метаболическим синдромом при различной степени ожирения.

Материалы и методы исследования. На условиях добровольного информированного согласия было обследовано 270 человек с МС в возрасте от 30 до 60 лет – 48,00 (42,00; 53,00) лет, из них 162 мужчин и 108 женщин. Диагностика МС была основана на критериях предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов: основной признак – окружность талии более 80 см у женщин и 94 см – у мужчин; дополнительные признаки: артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст., повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л – у женщин, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС [4].

Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 лет и моложе 30 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства менее 6 месяцев.

Группу контроля составили 70 человек, сопоставимых по возрасту 47,0 (40,0; 52,0) лет и полу (40 мужчин и 30 женщин) с больными без признаков МС.

Протокол исследования включал в себя антропометрическое обследование (измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); индекса массы тела (ИМТ) = вес/рост²) и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы (ммоль/л) натощак, уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора «Insulin Accu Bind Elisa» (СИША) методом ИФА, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5$. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности. Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л). Холестерин липопротеидов очень низ-

кой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПНП} - \text{ХС ЛПВП}$. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$. В таблице представлена сравнительная характеристика пациентов с МС и группы контроля.

Таблица

Характеристика клинико-лабораторных параметров пациентов с метаболическим синдромом

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n = 70)	Больные с метаболическим синдромом (n = 270)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,52 (21,34; 24,75)	33,91 (31,82; 40,38) *
Окружность талии, см	88,0 (76,0; 92,0)	120,5 (111,0; 133,0) *
Окружность бедер, см	95,0 (93,0; 98,0)	119,0 (110,0; 135,0) *
Систолическое АД, мм рт.ст.	110,0 (107,0; 117,0)	151,0 (147,0; 155,0) *
Диастолическое АД, мм рт.ст.	70,0 (65,0; 74,0)	95,0 (94,0; 100,0) *
Глюкоза (ммоль/л)	4,7 (4,5; 4,9)	5,9 (5,4; 6,1) *
Инсулин (мкЕд/мл)	10,13 (8,9; 11,6)	36,92 (29,46; 52,44) *
НОМА-IR	2,1 (1,78; 2,5)	8,9 (6,7; 13,7) *
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 (4,1; 4,8)	6,5 (6,05; 7,15) *
Триглицериды (ммоль/л)	1,33 (1,21; 1,45)	2,48 (2,12; 3,41) *
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,1; 2,4)	4,1 (3,7; 4,6) *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,44; 1,73)	1,05 (0,9; 1,4) *
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,6 (0,56; 0,67)	1,2 (0,97; 1,55) *
Коэффициент атерогенности	1,8 (1,77; 1,9)	4,41 (3,6; 5,35) *

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении исследуемой группы и контроля

Все пациенты с МС были разделены на группы: 1 группа – пациенты с индексом массы тела от 30 до 39,9 (I–II степень ожирения) – 181 пациент (67,04 %), 2 группа – пациенты с индексом массы тела от 40 и более (III и более степень ожирения) – 89 пациентов (32,96 %).

БВ и коэффициент скорости старения (КСС) вычисляли по формулам А.Г. Горелкина и Б.Б. Пинхасова [3]. При КСС от 0,95 до 1,05 делают заключение о соответствии скорости старения норме, если КСС менее 0,95 – о замедлении старения, при КСС более 1,05 – об ускорении старения.

Все обследованные заполняли анкеты с указанием персональных данных, профессии, вредных привычек, наличия родственников-долгожителей и т.д. 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 в группе в зависимости от различных факторов и их градаций); N – общее количество обследованных. Удельный вес признака представляет собой отношение $\ln(p_{\text{контроль}} / p_{\text{опыт}})$. С учетом максимума правдоподобия можно определить для каждого обследованного итоговый индекс Z – это сумма удельных весовых коэффициентов. Если $Z \geq 0$, то индивидум не относится к группе риска и вероятность возникновения преждевременного старения низкая, если $Z < 0$, то обследуемый относится к группе высокого риска.

Проведено определение этиологической доли относительного риска (EF) по формуле: $EF = [RR - 1 / RR] \times 100$; где RR – отношение распространенности преждевременного старения среди лиц, подвергшихся действию определенного фактора при МС, к распространенности среди лиц без этого фактора. Если значение менее 33 %, то риск развития преждевременного старения минимален, если в пределах от 33 до 50 % – средний, от 51 до 66 % – высокий и в пределах 67–80 % очень высокий.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA). Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана – центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни [8]. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам анкетирования получены следующие данные. При МС в группе с ИМТ от 30 до 39,9 курят 110 (60,8 %) человек, не имеет этой вредной привычки 71 (39,2 %) человек; с ИМТ от 40 и выше курит 31 (34,8 %) человек, 58 (65,2 %) пациентов не курят. В группе контроля курильщиков 39 (55,7 %) человек, не курит 31 (44,3 %) человек. При МС алкоголем злоупотребляют в 1 группе – 43 (23,8 %) человека, во 2 группе – 61 (68,6 %) человек. В контрольной группе алкоголем злоупотребляют 12 (17,1 %) человек. Сочетание этих вредных привычек

встречается у 69 (38,1 %) пациентов первой группы, во второй группе – у 32 (36 %) человек. В группе контроля частота сочетания данных вредных привычек составила 11,4 % (8 человек).

Нарушение образа жизни – переедание – имеет место у 139 (76,8 %) пациентов первой группы и 86 (96,6 %) человек второй группы. Малоактивный образ жизни отмечен у 131 (72,4 %) и 88 (98,9 %) пациентов 1 и 2 групп при МС. В группе контроля перегрузка калориями отмечена у 14 (20 %) человек; гиподинамия – у 19 (27 %) человек. Сочетание переедания и малоактивного образа жизни встречается в 1 группе у 150 (82,3 %) человек, во 2 группе – у 86 (96,6 %) пациентов. В группе контроля сочетание переедания и гиподинамии у 5 (7,1 %) человек.

Наличие наследственного фактора по ожирению в 1 группе отмечено у 118 (65,2 %) человек, во второй группе – 55 (61,8 %) пациентов. В группе контроля наличие родственников второго-третьего родства с ожирением встречается в 13 % (9 человек). В группе с МС выявлено наличие родственников-долгожителей (прожили более 90 лет) второго-третьего кровного родства, прослеженных в одном поколении в первой группе – 22 (12 %) пациента, во второй группе – 19 (21,3 %) пациента. В контрольной группе родственники-долгожители были у 27 (38,6 %) человек.

С помощью максимума правдоподобия проведено определение вероятности развития преждевременного старения в зависимости от различных факторов.

1 группа:

- курение: есть (-0,07), нет (0,12);
- злоупотребление алкоголем: есть (0), нет (0,05);
- перегрузка калориями: есть (-1,4), нет (1,4);
- гиподинамия: есть (-0,8), нет (0,9);
- отягощенная наследственность по ожирению: есть (-1,6), нет (0,9);
- родственники-долгожители: есть (0,1), нет (-0,4).

2 группа:

- курение: есть (0,22), нет (-0,39);
- злоупотребление алкоголем: есть (-1,3), нет (0,98);
- перегрузка калориями: есть (-1,6), нет (3,28);
- гиподинамия: есть (-1,2), нет (0);
- отягощенная наследственность по ожирению: есть (-1,56), нет (0,8);
- родственники-долгожители: есть (0,7), нет (-0,3).

При подсчете суммы вклада всех имеющихся факторов в развитие преждевременного старения в первой группе итоговый индекс $Z = -3,77$, во второй группе – индекс $Z = -4,74$. Отсюда следует, что пациенты 1 и 2 групп с МС входят в группу высокого риска по развитию преждевременного старения. Причем вероятность развития преждевременного старения более высока у пациентов с III и выше степенью ожирения.

Доля относительного риска развития преждевременного старения в результате курения у пациентов с МС в первой группе: $EF = [1,5 - 1 / 1,5] \times 100 = 35 \%$ (средний риск). Доля относительного риска возникновения преждевременного старения от отягощенной наследственности по ожирению в первой группе: $EF = [1,87 - 1 / 1,87] \times 100 = 46,5 \%$ (средний риск); во второй группе: $EF = [1,6 - 1 / 1,6] \times 100 = 37,5 \%$ (средний риск). Значительный вклад в развитие преждевременного старения играет образ жизни: перегрузка калориями – в первой группе $EF = [3,3 - 1 / 3,3] \times 100 = 69,7 \%$ (очень высокий риск), во второй группе $EF = [28,7 - 1 / 28,7] \times 100 = 96,4 \%$ (очень высокий риск); гиподинамия – в 1 группе $EF = [2,62 - 1 / 2,62] \times 100 = 61,8 \%$ (высокий риск), во 2 группе $EF = [88 - 1 / 88] \times 100 = 98,9 \%$ (очень высокий риск).

Заключение. В исследовании подтвержден факт существенного влияния наследственности на развитие преждевременного старения, но еще более значимый вклад вносит нарушение образа жизни. Для предупреждения и уменьшения уже имеющегося риска развития преждевременного старения при МС, необходимо снижение калорийности употребляемой пищи и увеличение физической активности.

В ранее проводимых исследованиях был подтвержден факт развития преждевременного старения у пациентов с МС: у пациентов 1 группы календарный возраст составил 47,0 (40,0; 54,0) лет, а БВ достиг 51,1 (44,9; 58,8) лет, во 2 группе календарный возраст составил 48,5 (43,0; 54,0) лет, а БВ – 55,5 (50,4; 61,2) лет. При этом биологический возраст опережает календарный на 7 лет. КСС в группе с I–II степенью ожирения составляет 1,25 (1,1; 1,4). В группе пациентов с МС при III и выше степени ожирения КСС 1,52 (1,35; 1,6) [11].

Список литературы

1. Анисимов, В. Н. Горячие точки современной геронтологии / В. Н. Анисимов // Природа. – 2007. – № 2. – С. 52–60.
2. Белозерова, Л. М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности / Л. М. Белозерова. – Пермь : Изд-во Пермской гос. мед. академии, 2000. – 241 с.
3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
4. Диагностика и лечение метаболического синдрома : российские рекомендации (второй пересмотр) / председатель рабочей группы по подготовке текста проф. И. Е. Чазова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6, прил. 2. – С. 5–10.
5. Донцов, В. И. Фундаментальные механизмы геропрофилактики / В. И. Донцов, В. Н. Крутько, А. А. Подколзин. – М. : Биоинформсервис, 2002. – 463 с.
6. Кондратьева, Л. В. Инсулинорезистентность – каким образом можно на нее воздействовать? / Л. В. Кондратьева // Практикующий врач сегодня. – 2010. – № 1. – С. 57–59.
7. Москалев, А. А. Старение и гены / А. А. Москалев. – СПб. : Наука, 2008. – 358 с.
8. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
9. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг. – М. : Медпресс-информ, 2007. – 223 с.
10. Чернышева, Е. Н. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова, Е. В. Живчикова // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 83–87.
11. Чернышева, Е. Н. Взаимосвязь апоптоза и процессов преждевременного старения у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова // Саратовский научно-практический медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 251–254.
12. Schoenmaker, M. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study / M. Schoenmaker, A. J. de Craen, P. H. de Meijer et al. // Europ. J. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 79–84.

Чернышева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 73-55-54, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

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

УДК 577.175.823:616-018-008.9-003.96

© В.Ю. Шур, Н.Н. Тризно, 2013

В.Ю. Шур, Н.Н. Тризно

АДАПТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Представлены данные об участии биогенного амина серотонина в реализации адаптивных реакций организма, развивающихся в ответ на различные воздействия стрессорного характера. В частности, особое внимание уделено роли серотонина в регуляции внутриклеточных метаболических процессов восстановительного характера, обусловленных антигипоксическими свойствами серотонина, а также его способностью ингибировать процессы свободно-радикального окисления, приводящие к повреждению клеточных мембран и являющиеся одной из основных причин гибели клетки в условиях патогенного влияния стресс-индуцирующих факторов.

Ключевые слова: серотонин, адаптация, гипоксия, перекисное окисление липидов, антиоксиданты.

THE ADAPTIVE SIGNIFICANCE OF SEROTONERGIC MODULATION OF CELL METABOLIC PROCESSES

The data on the participation of biogenic amine serotonin in the implementation of adaptive reactions of the organism which developed in response to the various effects of the stress character are represented. In particular, special attention was paid to the role of serotonin in the regulation of intracellular metabolic reductive nature caused by antihypoxic properties of serotonin, as well as its ability to inhibit the processes of free-radical oxidation leading to damage of cell membranes and being major cause of cell death in conditions of the pathogenic effects of stress-inducing factors.

Key words: *serotonin, adaptation, hypoxia, lipid peroxidation, antioxidants.*

Серотонин (5-гидрокситриптамин), выполняя в организме функции нейро-трансммиттера и тканевого гормона, принимает самое активное участие в регуляции многих биохимических и физиологических процессов как в норме, так и при патологии, играя важную роль в поддержании гомеостаза [19]. Являясь одним из медиаторов центральной нервной системы, серотонин служит посредником между нервным импульсом и внутриклеточными процессами регуляции, осуществляя контроль над определенными биохимическими реакциями. Наряду с этим серотонин, проникая в клетку или синтезируясь в ней благодаря наличию в его молекуле различных химически активных группировок способен оказывать воздействие на разнообразные химические процессы, не связанные с его медиаторной функцией [15].

Экспериментальные исследования подтверждают участие серотонина в процессах адаптации. В малых дозах в условиях гипокинезии серотонин способствует улучшению функциональных и обменных показателей у опытных животных [3]. Отмечено свойство серотонинолитиков повышать физическую работоспособность беспородных мышей в условиях плавательной пробы, а также оказывать положительное влияние на общее состояние и выживаемость экспериментальных животных на фоне острой интоксикации фосфорорганическими соединениями [14].

Активное высвобождение серотонина из депо и увеличение содержания его свободных форм в крови и тканях при действии различных экстремальных факторов является, вероятно, одной из защитно-приспособительных реакций организма, способствующей повышению его резистентности к действию кратковременной гипертермии [11], гипоксической гипоксии [18], а также ионизирующего излучения [8].

Нарастание содержания 5-гидрокситриптамина в тканях при развитии гипоксических состояний направлено, по-видимому, на уменьшение их энергетических потребностей. Установлено, что увеличение содержания серотонина в структурах ЦНС сопровождается изменениями метаболизма в сторону снижения потребления мозгом кислорода, глюкозы, лактата и органических фосфатов [10]. Серотонин тормозит дыхание срезов мозга и снижает скорость обновления фосфора фосфолипидов, липопротеидов, фосфопротеидов и РНК. В зоне ишемии миокарда амин интенсифицирует анаэробное превращение углеводов, что носит компенсаторный характер и приобретает важное значение для образования субстратов дыхания и ресинтеза макроэргических соединений. Серотонин вызывает усиление сократительной активности гипокинетических зон миокарда, обусловленных его ишемией, что сопровождается уменьшением конечного систолического объема, увеличением ударного объема и возрастанием фракции выброса желудочков. Под действием серотонина улучшается эндогенная вазомоторика в тканях миокарда, особенно в его гипокинетических зонах, уменьшаются проявления выраженности гипоксии, оптимизируется метаболизм кардиомиоцитов, улучшается состояние их функции и сократительной способности сердца в целом [22].

Серотонин способен повышать образование цАМФ – циклического нуклеотида, опосредующего действие многих гормонов и регулирующих обменные процессы в клетке. Включение серотонина в липосомы создает условия для пролонгирования и усиления его действия на процессы накопления цАМФ и цГМФ в клетках. Введение липосомальной формы амина приводит к увеличению накопления цАМФ и цГМФ в предрепликативной и репликативной фазах клеток, синхронизированных *in vivo* с помощью циклогексимида. Таким образом, липосомы в значительной степени модифицируют влияние серотонина на функциональную активность генетического аппарата эукариот. Высокий радиозащитный эффект относительно малых доз серотонина, заключенного в липосомах, может быть

обусловлен не только снижением возможности взаимодействия серотонина с тканевыми моноаминоксидазами, но и преимущественным накоплением вводимых фосфатидил-холиновых липосом в кроветворных органах и печени животных в результате их способности проникать через клеточные мембраны [9].

Серотонин обладает активным антигипоксическим действием. В экспериментах, проведенных на мышах и на крысах линии Вистар, из более, чем 30 подвергнутых исследованию веществ наиболее выраженное антигипоксическое действие (АГД) при моделировании гипобарической гипоксии, наряду с аденозином, агонистом α_2 -адренорецепторов клофелином, адреналином (на фоне блокатора β -адренорецепторов пропранолола), карбамазепином показал и серотонин, причем антигипоксический эффект амина был достаточно выражен уже через 15–20 мин после его инъекции. Препараты, блокирующие серотониновые рецепторы Д-типа (пизотифен, ципрогептадин, метисергид) и М-типа (морфин), так же, как и серотонин, вызывали гипотермический эффект (ГТЭ) и АГД, причем АГД, но не ГТЭ пизотифена и метисергида были аддитивны, а эффекты ципрогептадина оказались не аддитивными с действием серотонина. Блокатор Т-рецепторов типиндол сам не обладал значимыми антикалоригенным и гипотермическим свойствами и не влиял на проявление эффектов серотонина. По выраженности АГД при гиперкапнической гипоксии серотонин уступал аденозину, баклофену, карбамазепину, клофелину, адреналину на фоне пропранолола, превышая эффекты инозина и гутимина. Однако при гистотоксической гипоксии АГД серотонина оказалось очень выраженным и превышало эффекты клофелина, аденозина и гутимина малата; при гемической гипоксии АГД серотонина также доминировало, превосходя результаты применения клофелина, аденозина, гутимина малата, нафтизина, апрессина и других исследуемых препаратов [20].

Выраженное антигипоксическое действие серотонина и веществ, влияющих на серотониновые рецепторы, в значительной мере обусловлено изменением теплового баланса организма в связи с угнетением серотонином процессов сократительного и, возможно, несократительного термогенеза. Вероятно, снижение окислительного метаболизма и температуры тела под влиянием серотонина является воспроизведением естественного гипобиотического состояния, как адаптивной реакции, развивающейся в ответ на чрезмерное воздействие повреждающего фактора, и выполняет роль «последнего оборонительного рубежа» организма, приводя к повышению его неспецифической резистентности [20].

Антигипоксические эффекты серотонина обусловлены его участием в регуляции тонуса сосудов, восстановлении нарушений функции гладких мышц, нейрорегуляторных реакциях, а также выраженной антиоксидантной активностью амина [25].

Серотонин, как и другие индолилалкиламины, является весьма эффективным радиопротектором. Он относится к одним из немногих соединений, оказывающих защитное действие на организм животных в дозах, значительно меньших, чем токсические. Добавленный в культуральную среду перед облучением серотонин ослабляет радиационное поражение животных клеток *in vitro*. Предполагается, что и в целом животном организме серотонин снижает лучевое поражение клеточных элементов, не только создавая в них фармакологическим путем гипоксию, но и в результате непосредственного воздействия на клетки. В радиозащитных дозах серотонин вызывает угнетение тканевого дыхания головного мозга, о чем свидетельствует увеличение в исследуемой ткани концентрации неутилизованного кислорода. Предполагается, что повышение содержания кислорода в ткани головного мозга при интрацестернальном введении небольших количеств серотонина является одной из сторон противолучевого действия амина [23].

Противолучевое действие серотонина связано с его влиянием на метаболические процессы и, прежде всего, на биоэнергетику организма. Так, вводимый подкожно в небольших концентрациях амин повышает содержание кислорода в ткани головного мозга белых мышей на 15–20 %, сочетающееся с развитием гипоксии в других тканях подопытных животных. Возможно, что при действии серотонина в данной концентрации сохраняется обычный физиологический тип реакции подъема артериального давления, характеризующийся спазмом периферических сосудов (брюшной полости, конечностей и т.д.) с одновременным расширением мозговых, коронарных и почечных сосудов [24]. В механизме противолучевого действия серотонина определенную роль могут играть его электронодонорные свойства, в результате чего он способен конкурировать за свободные радикалы, образующиеся при лучевом поражении [15].

Известно, что воздействие различных стресс-индуцирующих факторов, таких, как гипоксия, ионизирующая радиация, гипербарическая оксигенация, гипо- и гипертермия и других сопровождается гиперпродукцией активных форм кислорода и истощением антиоксидантных систем организма, что приводит к нарушению свойств биологических мембран и повреждению клеток [16]. В связи с

этим представляет несомненный интерес выраженное ингибирующее влияние серотонина на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывающее стабилизацию клеточных мембран и являющееся важнейшим элементом антистрессорного действия амина [2]. Серотонин проявляет свое непосредственное ингибирующее влияние на окисление липидов мембран митохондрий, преобладающее над эффектом стимуляции ПОЛ активными формами кислорода, генерируемыми при работе моноаминоксидаз [4].

Предотвращение нарушения функции клеточных мембран, их репарация и нормализация свойств мембраносвязанного фермента Na^+/K^+ -зависимой АТФазы объясняется способностью серотонина вызывать тканевую гипоксию, снижать концентрацию перекисей ненасыщенных жирных кислот, оказывать влияние на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях и повышать уровень эндогенных тиолов. Показано влияние серотонина на концентрацию SH-групп и SS-связей в тканях. Увеличение концентрации SH-групп происходит на фоне резкого снижения содержания SS-связей. Корреляция этих процессов с изменением активности НАДФН-зависимой дисульфид-редуктазы также свидетельствует в пользу ферментативной гипотезы тиолповышающего радиозащитного эффекта серотонина [17].

В средних и высоких дозах серотонин примерно в равной степени увеличивает концентрацию белковых и кислоторастворимых тиолов в тканях, причем тиолповышающий эффект амина соответствует его радиозащитному эффекту. Тиолповышающий эффект серотонина блокируется сильными серотонинолитиками как D- (дизерил, ДЛК), так и M- (морфин) типа. Неэффективность умеренных доз типиндола позволяет исключить участие T-рецепторов в реализации этого свойства серотонина. Становится очевидным, что для рецепторов, опосредующих тиолповышающий эффект амина, характерна недифференцированность. Вероятно, что нарастание концентрации тиолов под влиянием серотонина реализуется за счет освобождения катехоламинов с последующим накоплением в тканях циклического 3', 5'-АМФ [14]. Способность серотонина, подобно другим серосодержащим радиопротекторам, например, цистеамину, повышать содержание тиолов в изолированных клетках, с одной стороны, и устранение противолучевого действия амина с помощью тиолопривного агента N-этилмалеимида, с другой стороны, свидетельствует о существенной роли серотонина в повышении радиорезистентности бактериальных клеток [13].

Антиоксидантное действие серотонина и его предшественника 5-окситриптофана связывают с наличием в их молекулах свободной фенольной группы. Присутствие в молекуле серотонина других функционально-подвижных групп (NH_2 , OH) также предполагает их способность легко вступать в реакцию с окислительными радикалами [5]. Гидроксильная группа играет весьма важную роль в проявлении фармакологической активности серотонина [4]. В случае ее отдаления от индольного кольца амина на расстояние этильной и пропильной группы она еще способна оказывать положительное влияние на эффект соединения, однако ее потенциальные возможности снижены как вследствие изменения оптимального расположения гидроксильной группы в индольном кольце серотонина, так и в результате отрицательного влияния O-алкилирования амина в целом [5].

Антиоксидантный эффект серотонина в отношении процессов ПОЛ вполне сопоставим с антиокислительной активностью таких сильных антиоксидантов, как α -токоферол, синтетические антиокислители, стероидные гормоны, катехоламины [21], ионол [5], а также тролокс, дигидрокверцитин и пролонгин. Слабое действие пролонгина по сравнению с серотином объясняется присутствием в его составе таких водонерастворимых компонентов, как β -каротин и α -токоферол, эффект которых проявляется в основном в отношении гидрофобных липидных радикалов [25].

Выраженный антиоксидантный эффект серотонина, обусловленный наличием гидроксила в индольном кольце, проявляется как в микрогетерогенной среде, так и на модели мембран. Кроме того, серотонин способен уменьшать образование липофусцина в липидах липосом. Учитывая, что указанные выше свойства 5-гидрокситриптамина проявляет в физиологических концентрациях, можно предположить, что он ингибирует ПОЛ *in vivo* при прямом взаимодействии с перекисными радикалами в мембранах клеток [4].

Являясь биологически активным веществом, серотонин оказывает влияние на метаболическую и функциональную деятельность различных систем организма. Установлен радиозащитный эффект серотонина, направленный на регуляцию клеточного метаболизма, в частности, на обмен липидов. Внимание к липидам обусловлено, с одной стороны, необходимостью их участия в формировании и поддержании структуры клеточных мембран и обеспечении нормального функционирования ферментных и рецепторных систем клетки [4], а с другой стороны, тем, что ионизирующая радиация вызывает в липидах наиболее ранние и значительные нарушения. Так, в опытах с облучением цитратной

крови и на эритроцитах, полученных из крови облученных животных, наблюдалось уменьшение содержания холестерина в липидных фракциях эритроцитов, что сказывалось на снижении соотношения холестерин/фосфолипид. Преинкубация цитратной крови с серотином или внутрибрюшинное введение амина подопытным животным способствовали сохранению этого соотношения на уровне интактных клеток [6].

Радиофилактический и радиотерапевтический эффекты серотонина зависят от содержания эндогенного глутатиона в клетках. Установлено снижение защитного эффекта серотонина при уменьшении концентрации внутриклеточного эндогенного глутатиона. Предполагается, что глутатион включается на более поздних этапах реализации радиомодифицирующего действия серотонина, оказывая влияние на характер развития пострadiационных процессов повреждения и восстановления с помощью данного соединения [12].

Не вполне ясно, с какими структурами на плазматической мембране клеток серотонин взаимодействует первично. Исследование этих взаимоотношений имеет решающее значение для понимания механизма действия серотонина на клетку в норме и патологии. Одним из методических подходов к изучению функциональной роли клеточных мембран и исследованию влияния на них биологически активных веществ является широкое применение модельных систем, созданных на основе искусственных фосфолипидных мембран. Использование последних позволяет моделировать процессы, в которых участвуют две границы раздела вода – гидрофобная (липидная) фаза. В модельной системе граница раздела органическая фаза – вода с использованием декана в качестве органической фазы, наблюдалась сорбция серотонина на границе раздела декан – вода, приводящая к изменению граничного вольта-потенциала в зависимости от концентрации серотонина [8]. Установлено, что в модельной системе с границей раздела фаз липид – вода с использованием деканового раствора азолектина серотонин также обладает поверхностной активностью и сорбируется на границе раздела фаз. Выяснено, что в системе декановый раствор азолектина – вода более низкие концентрации серотонина, чем в системе декан – вода, приводили к максимально возможному значению граничного вольта-потенциала. Ионы Ca^{2+} ускоряли процесс сорбции серотонина на границе раздела декановый раствор азолектина – вода, по-видимому, за счет специфического взаимодействия Ca^{2+} с полярными группами фосфолипидов, расположенными на границе раздела фаз.

Изучено влияние серотонина на проницаемость модельных мембран из лецитина, кардиолипина, ганглиозидов и смеси лецитина с ганглиозидами. Проницаемость бислоев из фосфолипидов (лецитин, кардиолипин) в присутствии серотонина не изменялась, а мембран из ганглиозидов и их смеси с лецитином увеличивалась на 0,5–1 порядок. Следовательно, ганглиозидные молекулы, вступая во взаимодействие с серотином, увеличивают катионную проводимость мембран. Проницаемость модельных мембран из лецитина не зависела от концентрации серотонина, проницаемость ганглиозидных мембран изменялась только при высоких его концентрациях (10^{-4} – 10^{-6} М), а мембран из смеси ганглиозидов и лецитина изменялась незначительно (в 2–3 раза) при концентрации амина 10^{-4} – 10^{-5} М. Механизм переноса катионов через мембраны с участием серотонина не вполне понятен, возможно, он создает каналы проводимости или сам является ионоформой [1].

Таким образом, можно утверждать, что реализация адаптационных возможностей клетки в условиях патогенного влияния стресс-индуцирующих факторов осуществляется с участием серотонинергических механизмов, модулирующих интенсивность метаболических процессов и уменьшающих проявления оксидативного стресса путем регуляции функционального состояния клеточных мембран и обеспечения их стабильности. Дальнейшее изучение регуляторных и цитопротекторных свойств серотонина составляет перспективу исследований патогенеза разнообразных патологических состояний.

Список литературы

1. Баджинян, С. А. Влияние серотонина и простагландиннов на проницаемость модельных липидных мембран / С. А. Баджинян, Э. С. Габриелян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1981. – № 11. – С. 557–559.
2. Балаклеевский, А. И. Регуляция перекисного окисления липидов в мембранах мозга медиаторами и нейротропными соединениями / А. И. Балаклеевский, Г. Н. Смелянская, И. Г. Гурло, В. А. Климович // Физиология и биохимия медиаторных процессов : тезисы докладов IV Всесоюзной конференции, посвященной 85-летию со дня рождения член-корреспондента АН СССР Х.С. Коштоянца, (г. Москва, 5–6 октября 1985 г.). – М., 1985. – Ч. 1. – С. 32.

3. Бендер, К. И. О роли серотонинергических структур в реактивности организма к гипокинезии / К. И. Бендер, С. Л. Фрейдман // Актуальные проблемы современной патофизиологии. К 100-летию со дня рождения акад. А. А. Богомольца. – Киев : Наукова Думка, 1981. – С. 41–43.
4. Бурлакова, Е. Б. Модуляция перекисного окисления липидов биогенными аминами в модельных системах / Е. Б. Бурлакова, А. Е. Губарева, Г. В. Архипова, В. А. Рогинский // Вопросы медицинской химии. – 1992. – Т. 38, № 2. – С. 17–20.
5. Васин, М. В. К характеристике роли гидроксильной группы серотонина в фармакологическом и противолучевом эффекте серотонина / М. В. Васин, В. В. Антипов, Н. Н. Суворов и др. // Радиобиология. – 1984. – Т. 24, № 3. – С. 411–414.
6. Виноградова, М. Ф. Изучение влияния серотонина на содержание и интенсивность обновления липидных фракций необлученных и облученных эритроцитов / М. Ф. Виноградова, В. В. Жегневская // Радиобиология. – 1981. – Т. 21, № 4. – С. 583–587.
7. Войницкий, В. М. Взаимодействие серотонина с модельными водно-липидными системами / В. М. Войницкий, Ю. Д. Бабенюк, Н. Е. Кучеренко // Молекулярная генетика и биофизика : Республиканский межведомственный научный сборник Киевского гос. ун-та им. Т.Г. Шевченко / отв. ред. Н. Е. Кучеренко. – Киев : Вища школа, 1986. – С. 3–7.
8. Граевская, Е. Э. Роль эндогенных веществ в создании повышенной радиорезистентности. Сообщение 2. О радиозащитном действии серотонина и мексамина на клетки млекопитающих, культивируемые *in vitro* / Е. Э. Граевская, И. М. Пархоменко, Ю. Б. Кудряшов // Радиобиология. – 1974. – Т. 14, № 1. – С. 74–77.
9. Деев, Л. И. Радиопрофилактическое действие липосом, содержащих серотонин / Л. И. Деев, Г. М. Кравцов, Ю. Б. Кудряшов // Радиобиология. – 1976. – Т. 16, Вып. 2. – С. 287–288.
10. Иззати-Заде, К. Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К. Ф. Иззати-Заде, А. В. Баша, М. Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии. – 2004. – № 9. – С. 63–70.
11. Ковшарова, С. И. Содержание гистамина и серотонина в крови и тканях различных органов белых крыс при воздействии высокой температуры / С. И. Ковшарова, Ф. Ф. Султанов, З. А. Попененкова // Известия АН ТССР, Серия Биология. – 1972. – № 4. – С. 49–52.
12. Константинова, М. М. Глутатион – необходимый компонент радиомодифицирующего действия серотонина / М. М. Константинова, А. А. Минин, Г. В. Донцова, С. В. Панаева // Радиобиология. – 1983. – Т. 23, № 6. – С. 811–813.
13. Константинова, М. М. Исследование противолучевой активности и механизма действия биогенных аминов на бактериях *E. Coli B* / М. М. Константинова, Н. В. Панюшкина // Радиобиология. – 1975. – Т. 14, № 6. – С. 856–858.
14. Курочка, Л. В. Роль нейромедиаторных систем в регуляции работоспособности при острых отравлениях ФОС / Л. В. Курочка, А. С. Лосев, А. Ф. Фесюк // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты) : мат-лы I Российского Конгресса по патофизиологии с международным участием (г. Москва, 17–19 октября 1996 г.). – М. : Изд-во РГМУ, 1996. – С. 300.
15. Курский, М. Д. Биохимические основы механизма действия серотонина / М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев. – Киев : Наукова думка, 1974. – 296 с.
16. Мажитова, М. В. Свободнорадикальные процессы в центральной нервной системе в норме и при действии стрессогенных факторов / М. В. Мажитова. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2010. – 162 с.
17. Маркелова, Э. Т. Влияние аминов и аминотиолов на концентрацию сульфгидрильных групп и дисульфидных связей в печени и селезенке мышей / Э. Т. Маркелова // Обмен и регуляторные эффекты моноаминов : сб. научных трудов Красноярского гос. мед. ин-та МЗ РСФСР / под ред. проф. В. И. Кулинского. – Красноярск : Изд-во Красноярского гос. мед. ин-та, 1977. – С. 28–32.
18. Молдоташев, Б. Содержание эндогенного серотонина в лимфоидных органах крыс при адаптации к высокогорью и в динамике лучевой болезни / Б. Молдоташев, С. Б. Данияров, К. М. Максutow, И. Ч. Чочунбаев // Здравоохранение Киргизии. – 1982. – № 5. – С. 36–40.
19. Николаева, А. А. Дофамин – серотонин – соматостатин : изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике / А. А. Николаева, С. В. Королева, И. П. Ашмарин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 2. – С. 60–64.
20. Ольховский, И. А. Возможное значение гипобиотической адаптивной реакции организма в реализации антигипоксического и фервопротекторного действия альфа₂-адреноагонистов, аденозина и серотонина / И. А. Ольховский // Моноамины и циклонуклеотиды : регуляция метаболизма и меди-

цинское значение : сб. научных трудов Красноярского гос. мед. ин-та МЗ РСФСР / под ред. проф. В. И. Кулинского. – Красноярск : Изд-во Красноярского гос. мед. ин-та, 1987. – С. 58–71.

21. Сергеев, П. В. Влияние триптофана, 5-окситриптофана, серотонина, гистидина и гистамина на перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий печени / П. В. Сергеев, Р. Д. Сейфулла, В. Г. Дунаев, Ю. Н. Руднев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – Т. 81, № 2. – С. 169–171.

22. Симоненков, А. П. Применение серотонина адипината для улучшения сократительной активности гипокинетических зон миокарда / А. П. Симоненков, В. М. Клюжев, В. Н. Ардашев и др. // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 31–35.

23. Стрелков, Р. Б. Исследование кислородного режима в ткани головного мозга белых крыс при введении радиопротекторов / Р. Б. Стрелков, О. А. Воробьев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1966. – Т. 62, № 8. – С. 49–51.

24. Стрелков, Р. Б. Влияние некоторых противолучевых агентов на уровень кислорода головного мозга животных / Р. Б. Стрелков, Л. Ф. Семенов // Радиобиология. – 1964. – Т. 4. – С. 756–759.

25. Ширинский, В. Г. Стимуляция заживления и профилактика гнойных осложнений послеоперационных ран передней брюшной стенки в неотложной абдоминальной хирургии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Г. Ширинский. – М., 2007. – 43 с.

Шур Владимир Юдаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 51-92-94, e-mail: shur1957@mail.ru.

Тризно Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121 тел.: 8-908-626-17-34, e-mail: trizno.n.@ mail.ru.

Е.А. Ацель

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕРИОД МОДЕРНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России

Представлены существующие методы оценки и анализа качества медицинской помощи, оказываемой в учреждениях системы здравоохранения. Подчеркнута необходимость разработки новых практических подходов и методов измерения качества медицинской помощи в период модернизации здравоохранения.

Ключевые слова: *здравоохранение, медицинская помощь, качество медицинской помощи, оценка качества медицинской помощи.*

Е.А. Atsel

THE ESTIMATION OF MEDICAL HELP QUALITY IN THE PERIOD OF HEALTH PROTECTION MODERNIZATION

The significant methods of estimation and analysis of medical help in the establishments of health protection are represented. The necessity of working-out of new practical ways of measurement is proved.

Key words: *health protection, medical help, quality, estimation.*

Предоставление гарантированной возможности каждому гражданину страны прожить длительную, здоровую и продуктивную жизнь является основной задачей любой системы здравоохранения независимо от принципов ее организации и уровня функционирования [10, 11, 12, 13, 21].

Система здравоохранения Российской Федерации считает своей целью обеспечение качественной и доступной медицинской помощи, динамичное развитие системы здравоохранения и ориентацию на предупреждение заболеваний с формированием мотивации к здоровому образу жизни населения и улучшение демографической ситуации [3, 10, 13, 21].

Но, несмотря на активную позицию государства, направленную на модернизацию здравоохранения, формирование здорового образа жизни, повышение рождаемости, снижение смертности, сегодня имеет место общая неудовлетворенность населения качеством оказания медицинской помощи [21].

Проводимые реформы отечественного здравоохранения, заключающиеся в демонополизации и структурной реорганизации системы, развитии финансово-экономических альтернатив и новых организационно-правовых механизмов, включая медицинское страхование и защиту прав пациентов (потребителей медицинских услуг), децентрализации управления и многоукладности хозяйствования, внедрении новых медицинских технологий и форм организации труда, конкуренции между лечебно-профилактическими учреждениями и врачами, в конечном счете, направлены на повышение качества медицинской помощи населению [10, 11, 12].

При оценке качества медицинской помощи принципиальное значение имеет выбор компонентов, подлежащих анализу и оценке. При анализе систем оценки качества важно представлять, как в них проявляются интересы сторон, участвующих в процессе производства, распределения и потребления медицинских услуг (медицинской помощи), что весьма существенно при внедрении медицинского страхования, предполагающего реализацию элементов рыночных отношений в здравоохранении [7, 10, 11, 12].

Пока не существует единственного унифицированного метода и единых критериев оценки уровня качества медицинской помощи. В настоящее время существует несколько методов оценки и анализа организации деятельности учреждений здравоохранения: статистический, экспертных оценок, медико-экономического анализа, комплексный, а также метод опроса населения [10, 23].

При анализе разных подходов к оценке качества медицинской помощи наиболее валидной представляется триада (методика) Донабедиана (А. Donabedian), в основу которой положен комплекс структурного, процессуального и результативного компонентов анализа качества оказываемой в уч-

реждении медицинской помощи. Структурный подход предполагает лицензирование, аккредитацию и сертификацию ресурсной базы учреждений здравоохранения: кадров, оборудования и медицинской техники, материально-технического обеспечения условий для пребывания больных и работы медицинского персонала. Они позволяют определить потенциальные возможности имеющихся ресурсов конкретного медицинского субъекта (лечебно-профилактического учреждения, медицинского кооператива, частнопрактикующего врача и т.д.) для выполнения поставленных перед ним целей по оказанию медицинской помощи. Этот подход основан на предположении о том, что совершенная структура ресурсов и уровень их развития создает реальные возможности для соблюдения необходимой медицинской технологии, что обеспечит высокую вероятность получения хороших результатов и гарантирует потребителям медицинских услуг определенное качество диагностики, лечения и реабилитации [5, 20, 24, 25].

Процессуальный подход призван оценить соблюдение технологии лечебно-диагностического процесса. Основным методом в рамках процессуального подхода, в том числе и в отечественном здравоохранении, долгие годы является метод экспертной оценки медицинской помощи по первичной документации [6, 16, 19].

Логическим завершением процесса оценки качества является результативный подход, то есть оценка качества медицинской помощи по результатам, которая основывается на оценке степени достижения намеченных целей на каждом этапе оказания медицинской помощи [15].

Оценка результата является критерием обеспечения качества предыдущих этапов медицинской помощи, она представляет собой определение состояния здоровья пациента после лечения и сравнения наблюдаемых результатов с критериями и показателями, установленными на основании научных разработок и клинических оценок [4, 14].

Оценка качественных характеристик медицинской услуги может быть объективной, то есть количественной (измеримой), или субъективной, то есть сравнительной. Система оценки качества медицинской помощи должна включать в себя достаточный набор универсальных показателей, отражающих эффективность медицинской помощи, имеющих количественное выражение и поддающихся математической обработке с использованием вычислительной техники [7, 12].

Проблема качества медицинского обслуживания и использования современных технологий сформулирована Европейским бюро ВОЗ. Все государства-члены должны иметь соответствующие структуры и механизмы для обеспечения непрерывного повышения качества медико-санитарной помощи и совершенствования соответствующего развития и использования технологии здравоохранения [22].

Региональное бюро ВОЗ для Европы предложило следующие критерии оценки качества медицинского обслуживания.

Эффективность – соотношение между фактическим действием службы и максимальным воздействием, которое эта служба или программа может оказать в идеальных условиях [15, 16], степень достижения желаемого результата [9], отношение результатов к произведенным затратам [8]. Трудность заключается в том, что в отличие от производственной сферы в здравоохранении зачастую отсутствуют условия для измерения эффективности и чрезвычайно сложно выявить и измерить все достигнутые результаты, поэтому установить взаимоотношения между результатами и затратами также весьма проблематично [17].

Экономичность – соотношение между фактическим воздействием службы или программы и ее стоимостью [15, 16], наиболее рациональное использование ресурсов, соотношение затрат и результатов [9].

Адекватность – соответствие фактического обслуживания его целям и методам реализации.

Научно-технический уровень – применение имеющихся медицинских знаний и техники при оказании медицинской помощи [15, 16].

В условиях переходного периода необходимо использовать и такие компоненты качества, как своевременность, доступность, достаточность, репрезентативность критериев качества [15, 18].

Своевременность определяется как соотношение между временем получения адекватной помощи от момента возникновения потребности и минимальным временем, которое понадобилось бы службе здравоохранения для оказания такой помощи в идеальных условиях [15], оказание помощи в установленные сроки с тем, чтобы состояние больного и прогноз не ухудшились в связи с отсроченным оказанием помощи [23].

Несвоевременность – признак отсутствия внимания и уважения к пациенту, что является недопустимым в системе медицинской помощи, направленной на пациента [21].

Доступность – соотношение между числом пациентов, своевременно получающих адекватную

помощь, и общим числом нуждающихся [2, 15], возможность получения объективно необходимой медицинской помощи независимо от места проживания и (или) пребывания [23].

Достаточность – минимальный набор лечебно-профилактических мероприятий, необходимых для оказания адекватного объема медицинской помощи и наибольшей ее эффективности [15].

Качество оказания медицинской помощи страдает не только от недостатка, но и от избыточного применения ресурсов здравоохранения, что приводит к повышению стоимости лечения и затрат на здравоохранение. Современные возможности нужно использовать мудро, необходим учет того, к чему это приводит. На практике это будет способствовать не только исключению ненужных затрат, улучшению организации работы, но и повышению безопасности лечения вследствие исключения ненужных вмешательств, назначения ненужных лекарственных средств, строительства ненужных больниц, покупки ненужного оборудования, уменьшения частоты ненужных госпитализаций и обследований [21].

Репрезентативность критериев качества – соотношение реально полученных величин принимаемых к анализу показателей с некой идеально точной величиной, наиболее полно отражающей свойства изучаемого объекта [15].

Важным компонентом качества медицинской помощи является ее безопасность. Пациенту не должен быть причинен вред при лечении, которое предназначено для того, чтобы помочь ему, а не навредить. При оказании медицинской помощи должны использоваться методы, медикаменты, оборудование, соответствующие установленным правилам и стандартам [12, 21].

Выделяют и такие индикаторы качества медицинской помощи, как:

- приемлемость – соответствие оказанной помощи ожиданиям, пожеланиям и надеждам пациентов или их родственников;
- законность – соответствие социальным предпочтениям, выраженным в этических принципах или законах, нормах и правилах;
- справедливость – соответствие принципу, который определяет, что является обоснованным или законным при распределении медицинской помощи и льгот среди населения [9];
- преемственность и этапность медицинской помощи [1];
- удовлетворенность пациентов медицинской помощью [5].

Происходящие в стране процессы модернизации в системе здравоохранения требуют не только определения масштабов проблемы оценки качества медицинской помощи, но и диктуют необходимость решения данной проблемы в желаемом направлении, а, следовательно, требуют разработки конкретных практических подходов и методов измерения качества медицинской помощи на основе базовых характеристик лечебно-диагностического процесса.

Принимая во внимание тот факт, что полномочия по обеспечению качества медицинской помощи переданы субъектам Российской Федерации, актуальным является вопрос оценки качества медицинской помощи в системе здравоохранения на региональном уровне. Таким образом, проблема оценки качества медицинской помощи на современном этапе развития здравоохранения требует поиска научно-обоснованных решений с учетом особенностей региона.

Список литературы

1. Александрова, О. Ю. Качество медицинской помощи: правовая оценка / О. Ю. Александрова, И. Ю. Григорьев, О. Н. Лебединец и др. // Проблемы управления здравоохранением. – 2008. – № 5. – С. 5–13.
2. Александрова, О. Ю. Правовые подходы к формированию дефектуры медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования / О. Ю. Александрова, Ю. Е. Кузнецова, О. Н. Лебединец, И. И. Богданов // Экономика здравоохранения. – 2010. – № 150. – С. 46–52.
3. Батрова, Ю. В. Особенности стандартизации медицинской помощи в практическом здравоохранении / Ю. В. Батрова, И. В. Самородская, О. А. Козырев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2010. – № 5–6. – С. 37–43.
4. Васильева, Ж. А. Современные технологии управления центром специализированной медицинской помощи / Ж. А. Васильева // Проблемы управления здравоохранением. – 2006. – № 5. – С. 27–31.
5. Воробьев, П. А. Качество медицинской помощи: проблемы оценки, контроля и управления / П. А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 10. – С. 6–14.
6. Вялков, А. И. Стандартные операционные процедуры (СОПЫ) как один из элементов управления качеством медицинской помощи / А. И. Вялков, П. А. Воробьев, М. В. Сура и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 7. – С. 1–6.

7. Вялков, А. И. Клинический менеджмент / А. И. Вялков, В. З. Кучеренко. – М. : Медицина, 2006. – 304 с.
8. Короткова, А. В. Методологические подходы к оценке результатов деятельности системы здравоохранения в целом и поставщиков услуг / А. В. Короткова, И. М. Сон, С. А. Леонов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 4.
9. Космачева, И. М. Методика отбора медицинских амбулаторных карт при проведении экспертизы качества медицинской помощи / И. М. Космачева // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 127–131.
10. Кучеренко, В. З. Организация и оценка качества лечебно-профилактической помощи населению : рек. УМО по мед. и фармацев. образованию вузов России в качестве учеб. пособия для студентов мед. вузов. / В. З. Кучеренко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 560 с.
11. Кучеренко, В. З. Безопасность – важнейший критерий качества медицинской помощи / В. З. Кучеренко // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2006. – Т. 11, № 1–2. – С. 7–11.
12. Кучеренко, В. З. Методические подходы к оценке деятельности лечебно-диагностического учреждения : мониторинговые индикаторы, показатели, критерии, определения / В. З. Кучеренко, Л. П. Разливинских, В. Ф. Мартыненко // Экономика здравоохранения. – 2006. – № 8 (106). – С. 19–36.
13. Ледяева, Н. П. О необходимости нормативно-правового регулирования контрольных мероприятий по вопросам качества медицинской помощи / Н. П. Ледяева, И. Н. Лаптева // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 5. – С. 28–29.
14. Линденбрaten, А. Л. О качестве медицинской помощи / А. Л. Линденбрaten // Медицинская помощь. – 2005. – № 4. – С. 3–9.
15. Лисицын, Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение : рек. УМО по мед. и фармацев. образованию вузов России в качестве учебника для студентов мед. вузов. 2-е издание / Ю. П. Лисицын. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 512 с.
16. Лукашев, А. М. Комплексный подход к управлению качеством медицинской помощи / А. М. Лукашев // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15, № 10–11. – С. 71–76.
17. Рахманина, А. А. Исследование проблемы оценки качества медицинской помощи на основе многомерного шкалирования показателей / А. А. Рахманина, О. М. Шикунская // Труды международного симпозиума Надежность и качество. – 2010. – Т. I. – С. 187–188.
18. Сахнов, С. Н. Организационно-экономический механизм управления качеством медицинской помощи : на примере Краснодарского филиала государственного учреждения МНТК «Микрохирургия глаза» : автореф. дис. ... канд. экон. наук / С. Н. Сахнов. – Кисловодск, 2002. – 24 с.
19. Серегина, И. Ф. Информационные технологии в повышении качества медицинской помощи. Ч. 2 / И. Ф. Серегина, В. Ф. Мартыненко // Врач и информационные технологии. – 2009. – № 6. – С. 18–24.
20. Старовойтова, И. М. Формирование нормативной базы контроля качества медицинской помощи / И. М. Старовойтова // Заместитель главного врача. – 2006. – № 1. – С. 96–102.
21. Тельнова, Е. А. Качество оказания медицинской помощи как основная задача системы здравоохранения / Е. А. Тельнова // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 5. – С. 4–9.
22. Тимофеев, И. В. Организационно-управленческие и правовые аспекты совершенствования медицинского обслуживания в современных условиях / И. В. Тимофеев, В. Ф. Чавпецов, О. В. Грицак // Евразийская интеграция : экономика, право, политика. – 2009. – № 6. – С. 77–79.
23. Хабриев, Р. У. Методические подходы к формированию актуальных индикаторов качества медицинской помощи / Р. У. Хабриев, А. С. Юрьев, М. В. Авксентьева и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 8. – С. 9–15.
24. Donabedian, A. Evaluating the Quality of Medical Care / A. Donabedian // The Milbank Quarterly. – 2005. – № 4, Vol. 83. – P. 691–729.
25. Donabedian, A. The Definition of Quality and Approaches to Its Assessment (Explorations in Quality Assessment and Monitoring. Vol. 1) / A. Donabedian. – A. Arbor: Health Administration Press MI, 1980. – 163 p.

Апель Евгения Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и семейной медицины, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Муштари, д. 11, тел.: 8-904-762-06-14, e-mail: atzel@mail.ru.

Н.И. Болотникова¹, И.Ю. Болотников²**ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ
В ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЯХ
НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ**¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России²ГБУЗ «Территориальный центр медицины катастроф Астраханской области»

Травматизм, возникший в результате ДТП, является серьезной социальной и медицинской проблемой. Среднегодовой показатель частоты обращений за догоспитальной медицинской помощью в результате травм, полученных при ДТП, составил 160,4 ‰. Среднегодовая частота гибели пострадавших в ДТП составила 19,0 ‰, что было значительно ниже аналогичного показателя по РФ (24 ‰). Из числа всех травмированных при ДТП госпитализированы в среднем 48,0 % пострадавших, 1 % из которых стали инвалидами. В Астраханской области в последние годы происходит значительное совершенствование системы поэтапной медицинской помощи пострадавшим при ДТП.

Ключевые слова: дорожно-транспортные происшествия, травмы, смертность, экстренная догоспитальная медицинская помощь.

N.I. Bolotnikova, I.Yu. Bolotnikov**THE RENDERING OF MEDICAL HELP TO VICTIMS IN TRANSPORT ACCIDENTS
AT THE PRE-HOSPITAL STAGE IN THE ASTRAKHANIAN REGION**

The traumatism of transport accidents is the serious social and medical problem. The mild data of frequency to get medical help in the result of traumas was 160,4 ‰. The parishment was 19,0 ‰ which was below of analogue data in the Russian Federation (24 ‰). The number of hospitalized persons was 48,0 %, 1 % of them had become the invalids. The significant improvement in rendering medical help was observed in the Astrakhanian region during the last years.

Key words: transport accidents, traumas, mortality, urgent pre-hospital medical help.

Введение. По данным НИИ скорой помощи Н.В. Склифосовского, смертность от тяжелых повреждений после дорожно-транспортных происшествий распределяется следующим образом: 20 % пострадавших погибает на месте происшествия в течение первых секунд и минут, еще 30 % – в первые два часа после травмы и 20 % – в течение 5 суток после травмы [3, 4]. Такое распределение смертности подтверждается результатами и других исследований [1, 2, 5]. Таким образом, большинство пострадавших погибает, не дождавшись медработников, что обуславливает значимость оказания экстренной догоспитальной медицинской помощи в первые минуты после травмы.

Цель: проанализировать оказание экстренной догоспитальной медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях.

Материалы и методы исследования. С целью анализа показателей дорожно-транспортного травматизма в Астраханской области использованы учетные данные ГИБДД за 2007–2011 гг., отчеты Территориального центра медицины катастроф за те же годы, карты вызовов врачебных бригад Центра медицины катастроф и бригад скорой помощи. Цифровые материалы обработаны с использованием стандартных средств статистического анализа, реализованных в приложении Microsoft Office Excel, с применением программы статистической обработки данных Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение. Представлен анализ дорожно-транспортного травматизма в Астраханской области за пятилетие, в течение которого число дорожно-транспортных происшествий увеличилось почти на треть (+ 31,8 %): с 129,2 случаев в 2007 г. до 170,3 на 100 000 населения в 2011 г.

Количество пострадавших в ДТП на территории Астраханской области в расчете на 100 000 населения увеличилось в полтора раза: с 146,4 случаев в 2007 г. до 213,0 человек в 2011 г. (среднегодовой показатель составил 160,4 ‰). Показатель частоты смертности в результате ДТП значительно уменьшился: с 22,3 ‰ в 2007 г. до 18,7 ‰ в 2011 г.; удельный вес числа погибших также снизился

с 15,2 ‰ в 2007 г. до 8,8 ‰ в 2011 г., что может свидетельствовать о снижении затраченного времени на прибытие бригад медперсонала на место ДТП и увеличение эффективности алгоритмов реанимационных мероприятий, проведенных этими бригадами. Исходя из статистических данных о частоте смертности при ДТП по Российской Федерации (24 на 100 000 населения) можно констатировать, что среднегодовые показатели за пятилетие (19,0 ‰) по Астраханской области были несколько ниже, причем они значительно снизились с 22,3 ‰ в 2007 г. до 18,7 ‰ в 2011 г.

Анализ причин смертности от травм, полученных в результате ДТП, показал, что в среднем за 5 лет 91,6 % пострадавших погибли на месте происшествия до прибытия бригад медработников, в 1,2 % умерли в процессе оказания медицинской помощи и при транспортировке. Следовательно, 91,6 % пострадавших погибли на догоспитальном этапе, не успев получить помощь медицинских работников. Также соотношение смертности подчеркивает значимость догоспитального этапа медицинской помощи в спасении пострадавших при ДТП.

Травмы, полученные при ДТП, приводили к значительной нагрузке на лечебные учреждения. Из числа всех травмированных при дорожных происшествиях за анализируемые годы в среднем 48,0 % пострадавших были госпитализированы. Согласно данным исследования, из общего числа госпитализированных две трети составили мужчины. Абсолютное большинство – 81,1 % – пострадавших вследствие ДТП составляли лица трудоспособного возраста. Средний возраст пострадавших и госпитализированных мужчин составил $37,4 \pm 7,1$ лет, женщин – $36,0 \pm 6,5$ лет. Полученные пострадавшими повреждения характеризовались значительными многообразием. Пострадавшие с такими нозологическими формами, как «другие уточненные травмы, захватывающие несколько областей тела – сочетанная травма» и «сотрясение головного мозга без открытой внутричерепной травмы» – составили абсолютное большинство (82,6 %) от числа всех госпитализированных вследствие ДТП. Погибшие от «других уточненных травм, захватывающих несколько областей тела», составили также абсолютное большинство среди всех умерших в стационаре вследствие ДТП. В целом уровень больницы летальности среди пострадавших в ДТП составил 7,2 %. В стационары с легкими травмами поступали 34,6 % пострадавших, с травмами в состоянии средней тяжести – 58,4 %, в крайне тяжелом состоянии – 7,0 %. В результате стационарного лечения травм у пострадавших в ДТП было выписано с выздоровлением 53,5 %, с улучшением – 45,5 %, со стойкой инвалидностью – 1,0 %.

Для совершенствования организации системы оказания медицинской помощи пострадавшим при ДТП в 2011 г. были организованы травматологические центры (в ГБУЗ АО «Черноярская ЦРБ», ГБУЗ АО «Енотаевская ЦРБ», ГБУЗ АО «Наримановская ЦРБ» – травмоцентры III уровня, в городской клинической больнице № 3 или С.М. Кирова – травмоцентр II уровня, в ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» – травмопункт I уровня). В настоящее время реализуется комплекс мер межведомственного характера в виде целевых федеральных и региональных программ «Повышения безопасности дорожного движения в 2006–2012 годах». По плану национального проекта «Здоровье» осуществляется оснащение медицинских учреждений санитарными автомобилями класса В и С, в том числе высокой проходимости. При ГБУЗ «Территориальный центр медицины катастроф Астраханской области» с 2008 г. создан и функционирует учебный центр «Школа медицины катастроф», который финансируется из областного и федерального бюджетов; средства потрачены на приобретение учебного медицинского оборудования, компьютерного оснащения, мебели. На базе ГБУЗ «Территориальный центр медицины катастроф Астраханской области» создано отделение экстренной и консультативной медицинской помощи и медицинской эвакуации (санитарной авиации), в структуру которой входят 5 бригад постоянной готовности, специализирующихся на оказании скорой догоспитальной (санитарно-авиационной) медицинской помощи пострадавшим при ДТП и другим чрезвычайным ситуациям как на территории Астрахани, так и в близлежащих сельских районах (Приволжском, Наримановском, Икрянинском, Камызякском).

Заключение. В настоящее время в Астраханской области реализуется, постоянно совершенствуясь, этапное оказание медицинской помощи пострадавшим при ДТП. Результаты исследования выявили резервы для дальнейшей оптимизации системы догоспитальной медицинской помощи пострадавшим в ДТП. Это, прежде всего, создание условий для адекватного и своевременного оказания экстренной догоспитальной медицинской помощи при травмах, полученных при ДТП (внедрение в практику своевременных алгоритмов действий врачей при различных степенях тяжести травм у пострадавших, создание травмоцентров разного уровня как в районных, так и в городских и областных больницах), что приведет к снижению летальности, инвалидности и сроков временной утраты трудоспособности от травм и неотложных состояний в Астраханской области.

Список литературы

1. Бойков, А. А. Скорая и неотложная медицинская помощь в рассуждениях и цифрах / А. А. Бойков, А. З. Ханин // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 1. – С. 3–11.
2. Болотников, И. Ю. Транспортный травматизм в условиях Астраханской области / И. Ю. Болотников // Вестник Саранского государственного университета. – 2008. – № 2. – С. 133–135.
3. Дежурный, Л. И. Научное обоснование и разработка систем медико-организационных мероприятий первой помощи при травмах и неотложных состояниях на догоспитальном этапе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. И. Дежурный. – М., 2006. – 46 с.
4. Лушников, Е. В. Вопросы организации статистического учета деятельности учреждений здравоохранения по оказанию экстренной медицинской помощи населению / Е. В. Лушников // Здоровье населения в современных условиях : мат-лы научно-практической конференции (г. Курск 17–18 ноября 2000 г.). – Курск : Изд-во КГМИ, 2000. – С. 73–75.
5. Михайлов, Ю. М. Организация оказания скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе пострадавшим в результате дорожно-транспортных происшествий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. М. Михайлов. – СПб, 2007. – 20 с.

Болотникова Надежда Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414 000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Болотников Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «Территориальный центр медицины катастроф Астраханской области», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 16 В, тел.: (8512) 54-60-01.

УДК 616-001+614.2/658.5

© К.А. Егiazарян, Д.А. Магдиев, Л.Ж. Аттаева, 2013

К.А. Егiazарян¹, Д.А. Магдиев¹, Л.Ж. Аттаева²

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИСТИ

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²Международный институт управления,
ФГОБУ ВПО «Московский государственный институт международных отношений (университет) Министерства иностранных дел Российской Федерации», г. Москва

Представлены проблемы лечения и реабилитации больных с повреждениями и заболеваниями кисти, проведен анализ работы отделений хирургии кисти города Москвы за последние 6 лет. Приведено обоснование о целесообразности создания Московского городского центра хирургии кисти.

Ключевые слова: хирургия кисти, повреждения и заболевания кисти.

K.A. Egiazaryan, D.A. Magdiev, L.ZH. Attaeva

THE PROBLEMS OF TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH DAMAGES AND DISEASES OF HAND

The treatment and rehabilitation of patients with damages and diseases of hand were shown, the analysis of work of offices of hand surgery in Moscow for the last six years was carried out. Justification about expediency of creation the Moscow City center hand surgery was proved.

Key words: hand surgery, hand damages and diseases.

Кисть является одной из самых сложных анатомических структур и наиболее функционально важным сегментом опорно-двигательного аппарата. Повреждения кисти составляют 30–50 % среди всех травм опорно-двигательного аппарата, а случаи потери трудоспособности по этой причине достигают 30 и более процентов от общего количества нетрудоспособных от различных видов травм [1, 7, 12]. Пострадавшие после тяжелых травм кисти ограничены в выборе профессии и нередко становятся инвалидами. Инвалидность при первичном направлении в бюро медико-социальной экспертизы достигает 30 % среди всех освидетельствованных и основной ее причиной являются ампутационные дефекты кисти и пальцев. Травматизм как инвалидизирующий фактор порождает многочисленные и серьезные медицинские, социальные и экономические последствия, имеющие общегосударственное значение. Достаточно сказать, что в Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано около 14 млн инвалидов. Травмы опорно-двигательного аппарата являются причиной инвалидности примерно в 15 % случаев или примерно 2 млн человек. Среди травм опорно-двигательного аппарата, приводящих к инвалидности, наиболее часты: повреждения нижних конечностей – примерно 20 % случаев; повреждения верхних конечностей – около 7 % случаев. Исходя из этого, в России более полумиллиона человек имеют инвалидность, связанную с травматическими повреждениями верхних и нижних конечностей. Наиболее тяжелые из них – травматические ампутации сегментов конечностей. Частота встречаемости полных или частичных отрывов сегментов конечностей, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне от 3 до 6 % всех травм конечностей. К примеру, самая тяжелая травма кисти – травматическое отчленение пальцев и сегментов кисти – встречается в 2,6–5,4 % всех травм и 19,5 % от травм кисти. При этом потеря трудоспособности при повреждениях кисти достигает 32,2 % от общего числа нетрудоспособных дней, после различного рода травм. В промышленно развитых странах число травматических отчленений сегментов верхних конечностей составляет от тысячи до десятков тысяч в год. Российская Федерация не является исключением, однако полноценной статистики о частоте таких травм в национальном масштабе в настоящее время нет. Есть отдельные исследования авторов по регионам, при экстраполяции результатов которых можно получить приблизительную картину. В любом случае, речь идет о десятках тысяч пациентов в год, нуждающихся в реплантациях. Только по Москве это более 3 тысяч человек в год [1, 7, 12].

В специализированных отделениях хирургии кисти больные с последствиями повреждений составляют 40–56 %. На лечение таких больных и выплату социальных пособий расходуются значительные финансовые средства, в связи с чем лечению повреждений и заболеваний кисти необходимо уделять особое внимание [3, 7, 12].

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что ошибки диагностики при травмах и заболеваниях кисти составляют до 69 %, а при их последствиях – 44 %. В большинстве случаев это связано с незнанием или неправильной интерпретацией рентгенологических данных и других методов исследования медицинскими работниками поликлиник и травматологических пунктов при первичном обращении пациентов [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12].

Осложнения после оперативных вмешательств, выполненных не в специализированных отделениях, достигают до 60,7 %, неудовлетворительные исходы – до 70 % и высокая инвалидизация составляет до 31,3 % [5, 10].

Несмотря на существование в настоящее время системы организации медицинской помощи больным с повреждениями и заболеваниями кисти, а также использование новейших технологий лечения с различной патологией кисти, систем внешней фиксации и управляемого остеосинтеза, их эффективность еще остается недостаточной. Это касается как оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, так и лечения в общих травматологических отделениях. Диагностические, технические и тактические ошибки в лечении больных с повреждениями кисти и их последствиями встречаются до 75 %. Практические врачи особенно амбулаторного звена и врачи бюро медико-социальной экспертизы недостаточно осведомлены о современных достижениях и методах реконструктивно-восстановительного лечения последствий повреждений кисти, в связи с чем больные с такой патологией нередко считаются incurable и хирургическое лечение оказывается им несвоевременно. А при несвоевременной специализированной медицинской помощи со временем в поврежденной кисти происходят вторичные дистрофические изменения, функциональные расстройства усугубляются, что в дальнейшем усложняет реабилитацию [4, 5, 8].

Сложившаяся ситуация развивается на фоне того, что в настоящее время в России на 10 тысяч населения ежегодно госпитализируется в среднем 105,4 травматологических больных. При этом по-

требность в стационарном лечении при различных повреждениях зависит от многих причин (городская, сельская местность, развитие промышленности, насыщенность транспортными средствами и т.д.). При планировании и развертывании сети травматологических стационаров необходимо учитывать потребность работающего населения. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 901н [11] для полного удовлетворения потребности в стационарной помощи в городах нужно 0,5 травматологической койки на 1 тысячу городского населения и 0,3 койки на 1 тысячу сельских жителей. Конкретное число коек в травматологических отделениях зависит от численности и структуры населения, в частности, на 1 тысячу работающих в угольной и горнорудной промышленности – 2 койки, в металлургической – 1,4 койки, в машиностроительной – 1,2 койки.

Если ситуация с порядком оказания медицинской помощи населению при травмах и заболеваниях костно-мышечной системы достаточно ясна, то с организацией специализированной помощи при повреждениях и заболеваниях кисти не все понятно. Так, в российском здравоохранении до сих пор нет нормативной базы, касающейся именно этого вопроса, не определены штаты отделений, объем оказываемой медицинской помощи на различных этапах, программа подготовки специалистов. Имеются лишь отдельные методические рекомендации по организации специализированных отделений хирургии кисти. Согласно рекомендациям Российской ассоциации травматологов и ортопедов по планированию и организации работы отделений повреждений и заболеваний кисти, расчетная потребность взрослого населения в узкоспециализированных койках травматологического профиля для пострадавших с травмой кисти составляет 0,57 на 10 тысяч взрослых жителей. Между тем, реальное количество специализированных коек в регионах существенно ниже [12].

Проблема реабилитации больных с последствиями повреждений кисти также имеет важное социально-экономическое значение. Несмотря на значительный прогресс в хирургии кисти, многие вопросы восстановительного лечения последствий повреждений полностью не разрешены. Недостаточно полно выработаны показания к выбору методов восстановления функции кисти в зависимости от характера и локализации повреждения. Четко не определено место микрохирургических технологий в реконструктивной хирургии кисти, особенно при восстановлении застарелых дефектов пальцев. Не до конца раскрыты возможности утилизации сохранившихся анатомических образований и перспективы местно-пластических операций, поддерживающих принцип не только сберегательности, но и разумной целесообразности в лечении больных с тяжелыми последствиями повреждений кисти. Кроме того, не обобщены и недостаточно раскрыты возможности предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, снижающие количество осложнений и улучшающие результаты лечения [5, 12].

Для решения назревших проблем выделение хирургии кисти в самостоятельную по номенклатуре специальность открыло бы большие перспективы дальнейшего развития хирургии кисти в нашей стране. Но для этого требуется особое отношение к этой специальности в организационном, научном и образовательном аспектах. Это позволило бы сосредоточить материальные средства для организации специализированных лечебных центров с высоким уровнем технического оснащения, организовать подготовку высококвалифицированных специалистов по хирургии кисти, разработать алгоритмы диагностики и выработать единую тактику лечения больных с повреждениями и заболеваниями кисти, создать курсы для постоянного усовершенствования и обмена опытом специалистов по хирургии кисти.

В настоящее время в Москве специализированную помощь больным с повреждениями и заболеваниями кисти оказывают в отделениях хирургии кисти Городской клинической больницы № 4 и Городской клинической больницы № 6, микрохирургии и травмы кисти ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (ЦИТО им. Н.Н. Приорова), в отделении микрохирургии Городской клинической больницы № 71, а также в отделении неотложной пластической и реконструктивной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Однако в подчинении Департамента здравоохранения г. Москвы относятся только Городские клинические больницы (ГКБ) № 4, 6, 71 и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, а ЦИТО им. Н.Н. Приорова – учреждение федерального значения.

Первое отделение хирургии кисти в нашей стране было открыто в 1963 г. в ЦИТО им. Н.Н. Приорова под руководством профессора В.Н. Блохина.

Начиная с 1966 г. в клинике травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Второго Московского ордена Ленина Государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (в настоящее время ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России) пострадавшим с повреждениями кисти и их последствия-

ми стали оказывать специализированную помощь. Официально отделение было открыто в 1969 г. на базе ГКБ № 4, его возглавил ученик профессора В.Н. Блохина, кандидат медицинских наук А.А. Лазарев.

В последующем специализированное отделение хирургии кисти в г. Москве было открыто только в феврале 1978 г. в научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по инициативе профессора В.П. Охотского на базе ГКБ № 6 [6].

Отделение микрохирургии ГКБ № 71 начало работу в 1987 г., здесь выполняется круглосуточная экстренная и плановая помощь пострадавшим с повреждениями кисти, верхней и нижней конечностей с использованием микрохирургической техники, в том числе реплантации верхней и нижней конечностей.

Отделение неотложной пластической и реконструктивной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского создано в 2000 г. из группы сотрудников отделения экстренной микрохирургии Российского научного центра хирургии РАМН во главе с бывшим руководителем этого отделения Е.Ю. Шибаевым.

Между тем, отделение микрохирургии ГКБ № 71 и в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского де-юре не являются специализированными отделениями хирургии кисти, так как в большинстве случаев оказывается неотложная микрохирургическая помощь пациентам с тяжелыми открытыми травмами, сопровождающимися повреждениями кровеносных сосудов малого диаметра и нервных стволов, а также мышц, сухожилий, вплоть до полной ампутации верхней и нижней конечностей.

Таким образом, основной объем медицинской помощи больным с повреждениями, а также с последствиями повреждений и заболеваниями кисти в городе Москве оказывают в двух специализированных отделениях, располагающихся в ГКБ № 4 и ГКБ № 6, которые условно разделили Москву по административно-территориальному принципу. Де-юре эти отделения существуют как травматологические отделения, де-факто – как отделения хирургии кисти.

До 1.07.2012 в Москве было 10 административных округов. По данным переписи населения Российской Федерации 2010 г., численность г. Москвы 11 643 060 человек. А с 01.07.2012 после расширения территории Москвы были образованы 2 новых административных округа (Новомосковский и Троицкий). Следовательно, Москва сегодня разделена на 12 административных округов: Центральный, Северный, Северо-восточный, Восточный, Юго-восточный, Южный, Юго-западный, Западный, Северо-западный, Зеленоградский, Новомосковский, Троицкий. Численность населения на 1.01.2013, по официальным данным текущего статистического учета, составляет 11 977 988 человек.

В представленной работе рассмотрена структура, объем и особенности оказания специализированной медицинской помощи больным с повреждениями и заболеваниями кисти в государственных учреждениях здравоохранения г. Москвы за последние 6 лет. Более детально будет рассмотрена работа отделений хирургии кисти ГКБ № 4 и ГКБ № 6, где развернуто по 60 коек, которые предназначены для лечения больных с травмами, последствиями травм и заболеваниями верхней конечности на уровне пальцев, кисти и предплечья.

Отделение хирургии кисти ГКБ № 4 работает в режиме круглосуточного приема экстренных больных, большинство пациентов госпитализируется по экстренным показаниям. В дневное время выполняются плановые, а также экстренные, повторные и отсроченные операции.

По штатному расписанию в отделении работают: 1 заведующий и 14 врачей на 15 ставках. У 8 врачей имеется высшая квалификационная категория, у 5 – первая. Ученую степень доктора и кандидата медицинских наук имеют два врача. Стаж работы: 5–10 лет – 8 врачей; 15–20 лет – 2 врача; более 20 лет – 5 врачей.

Научно-методическое руководство работой отделения хирургии кисти на базе ГКБ № 4 осуществляет кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Сотрудники кафедры разрабатывают и внедряют новые методы оперативного и консервативного лечения больных, выполняют значительный объем лечебной работы, еженедельно проводят обходы в отделении, принимают участие в консилиумах, ведут научную работу и подготовку специалистов. В клинике проходят специализацию и обучение на рабочем месте врачи из Москвы и других городов России.

Основные направления научных и клинических исследований отвечают интересам практического здравоохранения и посвящены проблемам хирургии кисти. За время существования клиники хирургии кисти были выполнены и защищены 42 диссертационные работы, из них 4 докторские.

Ежегодно в условиях стационара выполняется более 2 600 оперативных вмешательств, среди

них примерно 1 200 у пациентов, поступающих в плановом порядке, и около 1 400 – у больных с острой травмой. Средняя продолжительность пребывания больного в клинике составляет 5,5 койко-дня. Выполнение плана по пролеченным больным составила в среднем 154,7 %, а выполнение плана по койко-дням – 72,4 %.

Больные доставляются в стационар бригадами скорой медицинской помощи, направляются из районных травматологических отделений или самостоятельно обращаются в приемное отделение больницы. Высокая оперативная активность (более 91 %) не привела к увеличению послеоперационных осложнений, их количество за год не превышает 0,5 %, а за последние 6 лет составляет в среднем 0,2–0,3 %.

Неотъемлемой структурой клиники хирургии кисти является консультативное отделение. Консультативный прием проводят как штатные врачи отделения, так и сотрудники кафедры. В условиях консультативного отделения осуществляется первичный прием по направлениям из других лечебных учреждений, направление больных на оперативное лечение в стационар, а также последующее наблюдение и долечивание оперированных в клинике пациентов. В среднем в консультативном отделении ежегодно проводятся консультации около 10 000 пациентов.

Плановую госпитализацию больных по направлению врачей консультативного отделения и ведущих сотрудников кафедры осуществляет заведующий отделением. В плановом порядке в отделение направляются пациенты из прикрепленных округов города Москвы, жители других округов госпитализируются с разрешения администрации больницы. Больные из Московской области и субъектов Российской Федерации госпитализируются в клинику по направлению Департамента здравоохранения города Москвы.

Среди травм за последние 6 лет преобладают больные с открытыми повреждениями сухожилий и нервов на уровне пальцев, кисти и предплечья (около 680 пациентов), а также с переломами на уровне пальцев, кисти и предплечья (в среднем 590 больных в год). У больных с заболеваниями кисти преобладают пациенты с контрактурой Дюпюитрена (в среднем 200 больных), теносиновиитами (около 185 пациентов) и мягкоткаными опухолями (145 пациентов).

В клинике хирургии кисти проходят стажировку врачи из общих травматологических отделений больниц, проводится обучение клинических ординаторов и интернов из разных медицинских учебных заведений, научно-исследовательских институтов России и зарубежных стран. Многие из них работают в различных городах России, ближнем и дальнем зарубежье.

Структура работы отделения хирургии кисти ГKB № 6 представлена следующим образом. По штатному расписанию в отделении работают: 1 заведующий и 13 врачей на 16 ставках. У 7 врачей имеется высшая квалификационная категория, у 4 – первая. Стаж работы: до 7 лет – 3 врача; 10–15 лет – 6 врачей; более 20 лет – 5 врачей.

В консультативном отделении в среднем ежегодно проводятся консультации около 7 500 пациентов. Ежегодно в условиях стационара выполняется более 1 900 оперативных вмешательств, среди них примерно 800 – у пациентов, поступающих в плановом порядке, и около 1 100 – у больных с острой травмой. Средняя занятость койки составила 324,6 дня, оборот койки – 31,5. План по пролеченным больным выполнен на 164,1 %, план по койко-дням – на 96,4 %. Хирургическая активность стабильно высокая и составляет 97,6 %. Количество послеоперационных осложнений за последние 6 лет составляет в среднем 0,83 %.

В консультативном отделении прием проводят как штатные врачи отделения, так и сотрудники НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. В условиях консультативного отделения осуществляется первичный прием по направлениям из других лечебных учреждений, направление больных на оперативное лечение в стационар, а также последующее наблюдение и долечивание оперированных в клинике пациентов. В среднем в консультативном отделении ежегодно проводятся консультации свыше 7 000 пациентов.

Основные показатели хирургической работы за последние 6 лет: на периферической нервной системе – 124 вмешательства; на костях и суставах – 490; на сухожилиях и апоневрозах – 317; на коже и подкожной клетчатке – 912.

Исследования показали, что в обоих лечебных учреждениях в течение рассматриваемого периода времени росли показатели хирургической активности (с 85,8 по 97,8 %). Вместе с тем, несмотря на нехватку в отделениях современного медицинского оборудования показатели послеоперационных осложнений в ГKB № 6 существенно не изменились (с 0,83 по 0,76 %), а в ГKB № 4 – имеется тенденция к снижению (с 0,5 по 0,1 %).

Отделение микрохирургии ГKB № 71 имеет 40 коек. Ежегодно на стационарное лечение посту-

пают более 2 600 пациентов, среди них примерно 700 пациентов поступают в плановом порядке и около 1 900 больных с острой травмой. С применением микрохирургической техники в отделении выполняется в год в среднем 350 операций. Основной вид оперативных вмешательств – реплантация, реваскуляризация и реиннервация сегментов конечностей. Средняя занятость койки составила 332,1 дня, оборот койки – 55,92. Среднее число пребывания больного в стационаре составила 5,9 койко-дней. План по пролеченным больным выполнен на 164,1 %, план по койко-дням – на 96,4 %. Хирургическая активность в среднем за последние 6 лет составляет 89,9 %, количество послеоперационных осложнений – 0,75 %.

Отделение неотложной пластической и реконструктивной хирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского не имеет собственных коек. В рамках отделения ежегодно выполняется около 200 операций. Специализированная микрохирургическая помощь в круглосуточном режиме обеспечивается только 5 дней в неделю – с понедельника по пятницу. Для оказания микрохирургической помощи 7 дней в неделю не хватает ставок, вследствие чего невозможно наладить круглосуточное дежурство по экстренной микрохирургии. Из-за отсутствия дежурного микрохирурга ампутируются десятки конечностей, которые можно было бы реплантировать.

Следовательно, для такого крупного города, как Москва с ее агломерацией и численностью постоянного населения около 15 млн человек, а также с учетом того, что основной объем медицинской помощи больным с повреждениями, с последствиями повреждений и заболеваниями кисти оказывают всего в двух специализированных отделениях, располагающихся в ГКБ № 4 и ГКБ № 6, наличие вышеперечисленных лечебных учреждений явно не достаточно.

В связи с этим считаем целесообразным открытие Московского городского центра хирургии кисти, который будет оказывать специализированную и консультативную медицинскую помощь, а также осуществлять реабилитацию больных (взрослого населения) с повреждениями, последствиями повреждений и заболеваний верхней конечности.

Высококвалифицированный кадровый ресурс, огромный практический опыт, большой объем научно-методической, лечебной и консультативной работы клиники хирургии кисти кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России позволит создать и организовать работу Московского городского центра хирургии кисти.

Центр должен быть организован в условиях многопрофильной клинической больницы, к примеру, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова или ГКБ № 4, что позволит консолидировано оказывать специализированную медицинскую помощь больным с повреждениями и заболеваниями верхней конечности. Расположение структурных отделений Центра в одном здании позволит значительно сократить время на консультации, при необходимости транспортировки и перевода пациента в профильные отделения. Больным с сочетанными и множественными повреждениями при наличии открытых повреждений кисти, как правило, выполняют первичную хирургическую обработку ран кисти, без восстановления поврежденных элементов, что впоследствии приводит к длительной нетрудоспособности, а порой и инвалидности. В связи с тем, что в больнице нет специалиста в области микрохирургии, пациенты при травматических ампутациях, отчленении пальцев и кисти в большинстве случаев обречены на инвалидность.

Предлагается формирование Центра путем функционального объединения подразделений:

- отделения по оказанию экстренной и плановой хирургической помощи больным с повреждениями кисти, последствиями повреждений и заболеваниями кисти;
- отделения микрохирургии;
- отделения «стационар одного дня»;
- консультативно-диагностического и амбулаторного отделения для больных с повреждениями и заболеваниями кисти;
- отделения по оказанию хирургической помощи больным с гнойными заболеваниями кисти;
- отделения реабилитации (ЛФК, ФТЛ).

Наличие в структуре Центра консультативно-диагностического и отделения «стационар одного дня» даст возможность более рационально использовать имеющиеся ресурсы, а существование платных медицинских услуг существенно улучшит возможности развития центра в техническом и материальном отношении.

Хирургия в условиях «стационара одного дня» имеет много преимуществ и является предпочтительной альтернативой для многих пациентов, которые не нуждаются в длительной госпитализации, но требуют оказания плановой специализированной помощи. Кроме того, такой подход позво-

лит сократить сроки ожидания плановой госпитализации, которые в настоящее время в зависимости от нозологии составляют 9–12 месяцев.

Создание Центра позволит выйти на качественно новый этап развития хирургии кисти, сосредоточит высококвалифицированные кадры, материальные средства, а также создаст благоприятные условия для внедрения современных медицинских технологий и достижения высоких показателей качества лечения органа труда человека – кисти.

Таким образом, организация Московского городского центра хирургии кисти способствовало бы улучшению диагностики и исходов лечения больных с повреждениями, последствиями повреждений и заболеваниями кисти и верхней конечности, позволило бы консолидировано оказывать специализированную медицинскую помощь, сократить сроки ожидания плановой госпитализации, осуществить подготовку высококвалифицированных кадров (врачей-специалистов) для практического здравоохранения и открыть новые перспективы для дальнейшего развития хирургии кисти.

Список литературы

1. Баймагамбетов, Ш. А. Структура травм верхней конечности в условиях специализированного травматологического стационара / Ш. А. Баймагамбетов, Б. С. Жакупова, М. Г. Оспанов // Актуальные вопросы хирургии верхней конечности : мат-лы Научно-практической конференции с международным участием (г. Курган, 14–15 мая 2009 г.). – Курган, 2009. – С. 16–17.
2. Буковская, Ю. В. Лучевая диагностика повреждений лучезапястного сустава и кисти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. В. Буковская. – М., 2005. – 43 с.
3. Волкова, А. М. К вопросу об организации специализированной помощи при повреждениях и заболеваниях верхней конечности / А. М. Волкова // Современные проблемы лечения повреждений и заболеваний верхней конечности : мат-лы Научно-практической конференции к 30-летию клиники хирургии кисти (г. Москва, 16–17 апреля 1998 г.). / Ред. совет: В. В. Кузьменко (председатель), В. В. Лазарева, Г. А. Большакова и др. – М., 1998. – С. 3–4.
4. Воротников, А. А. Совершенствование медицинской помощи больным с открытыми травмами кисти в неспециализированных хирургических стационарах районных больниц / А. А. Воротников, С. А. Вардосандзе, Д. В. Бугаев // Травматология и ортопедия XXI века : сб. тезисов докл. VIII съезда травматологов и ортопедов России (г. Самара, 6–8 июня 2006 г.). – Самара, 2006. – С. 62–63.
5. Дейкало, В. П. Организация медицинской реабилитации пациентов с повреждениями кисти в условиях областного региона Республики Беларусь : пособие для врачей / В. П. Дейкало. – Витебск : Изд-во Витебского гос. мед. ун-та, 2007. – 104 с.
6. Клюквин, И. Ю. Травмы кисти / И. Ю. Клюквин, И. Ю. Мигулева, В. П. Охотский – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 192 с.
7. Козюков, В. Г. Реконструктивно-восстановительное лечение больных с тяжелыми последствиями повреждений кисти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. Г. Козюков. – Пермь, 2007. – 39 с.
8. Колонтай, Ю. Ю. Хирургия повреждений кисти / Ю. Ю. Колонтай, Л. Ю. Науменко, Ф. А. Милославский, Н. Д. Головаха. – Днепропетровск : Пороги, 1997. – 460 с.
9. Новиков, А. В. Об ошибках в диагностике и лечении больных с патологией верхней конечности / А. В. Новиков // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 2, Приложение. – С. 55.
10. Обухов, И. А. Система внешней фиксации в реконструктивно-восстановительной хирургии кисти : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. А. Обухов. – Пермь, 2007. – 36 с.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 № 901 н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Травматология и ортопедия». – Режим доступа : <http://www.rg.ru/2013/04/11/travmatologiya-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 09.04.2013.
12. Фадеев, М. Г. Распространенность травм кисти и организация специализированной медицинской помощи населению региона в многопрофильной больнице муниципального уровня : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Г. Фадеев. – Екатеринбург, 2009. – 24 с.

Егизарян Карен Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 536-96-20, e-mail: egkar@mail.ru.

Магдиев Джамалутдин Алилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 536-96-20, e-mail: rsmu@rsmu.ru.

Аттаева Лейла Жамаловна, кандидат медицинских наук, магистрант Международного института управления, ФГБОУ ВПО «Московский государственный институт международных отношений (университет) Министерства иностранных дел Российской Федерации», Россия, 119454, г. Москва, проспект Вернадского, д. 76, тел.: 926-354-44-97, e-mail: leyla0505@rambler.ru.

УДК 616-007.7-053.3/4:006.03(470.44)(045)

© Н.И. Зрячкин, Т.В. Елизарова, 2013

Н.И. Зрячкин, Т.В. Елизарова

О НЕОБХОДИМОСТИ СОЗДАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Минздрава России

Представлены результаты исследования уровня физического развития детей раннего возраста, проживающих на территории Энгельсского муниципального района Саратовской области, проведено антропометрическое обследование детей в возрасте до 3 лет. Приведены региональные особенности физического развития здоровых детей. Полученные результаты подтверждают необходимость разработки региональных центильных таблиц для оценки физического развития детей раннего возраста.

Ключевые слова: антропометрия, морфотип, физическое развитие детей, ранний возраст.

N.I. Zryachkin, T.V. Elizarova

ABOUT THE NECESSITY OF FOR REGIONAL STANDARDS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF YOUNG CHILDREN IN THE EARLY AGE

The results of the study the level of physical development of young children living in the Engel's Community Education Saratov region are given. The anthropometric survey of children aged under three years of living in the municipality of Engels was made. The regional characteristics of the physical development of healthy children was done. The results support the need to develop regional tsentil tables for the physical development of children in the early age.

Key words: anthropometry, morphologic, physical development, early age.

Введение. Показатели физического развития детей входят в число наиболее информативных критериев, характеризующих состояние их роста и развития [2, 3] и являются главными индикаторами состояния их здоровья [8]. Исследование физического развития – единственный самый полезный инструмент для того, чтобы определить здоровье и пищевой статус у детей в обоих случаях и для индивида, и для популяции.

Учитывая огромные пространства нашей страны, разнообразие природно-климатических условий, этнического состава населения, необходимо изучение физического развития детей в разных регионах России [1, 10]. Интенсивность изменений показателей физического развития зависит от возраста и тем значительнее, чем младше ребенок [8]. Большинство исследований проводится в старших возрастных группах [5] или посвящается новорожденным и детям первого года жизни. Сведения в литературе, посвященные физическому развитию детей и охватывающие период до 3 лет, встречаются крайне редко [9]. Именно в данный возрастной период особенности становления адаптационных процессов влияют на последующее развитие детей, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель: оценить уровень физического развития детей раннего возраста, проживающих в Энгельсском муниципальном образовании Саратовской области, и определить необходимость разработки региональных стандартов.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 2 136 детей в возрасте от 1 месяца до

3 лет, состоящие только в I и II группах здоровья. В ходе исследования измеряли такие антропометрические показатели, как длина тела, масса тела и окружность груди. Обследование проводили в первой половине дня на обнаженном ребенке, тщательно выверенным инструментарием, с соблюдением антропометрических точек, в комфортных условиях.

Для оценки и анализа результатов полученных измерений все показатели были разбиты на 2 группы: 1) дети в возрасте от 1 месяца до 1 года, 2) дети от 1 до 3 лет. Критериями групп были определены: декретированный возраст, пол и антропометрические показатели (вес, рост и окружность груди). Учитывая изменчивость антропометрических показателей у детей с возрастом, для сравнения и оценки показатели приведены к единой шкале центильных коридоров (центильные таблицы А.В. Мазурина, И.М. Воронцова [4]). Для проверки нормальности распределения использовали W-критерий Шапиро-Уилка.

Учитывая, что одномерные антропометрические показатели не дают полного представления о вариантах телосложения детей, проживающих в регионе, обследованные дети на основании полученных антропометрических измерений были распределены по вариантам телосложения. С этой целью использовали классификацию морфологических типов [6, 7], которая включает в себя все разнообразие вариантов телосложения и различает 9 морфотипов.

Для каждого ребенка определяли гармоничность физического развития. Определение гармоничности проводили на основании тех же результатов центильных оценок. Если разность номеров областей между двумя показателями не превышала 1, ребенка относили к группе детей с гармоничным развитием; если эта разность составляла 2 – развитие считали дисгармоничным, а если разность равнялась 3 и более, развитие считали резко дисгармоничным.

Для определения необходимости разработки региональных стандартов физического развития проводили сравнение медиан антропометрических показателей, полученных в процесс обследования детей, с медианами табличных значений центильных шкал А.В. Мазурина и И.М. Воронцова [4], использованных для оценки измерений.

Группировка данных и автоматизированные табличные расчеты проводили при помощи программы Microsoft Office Excel и надстройки для статистических расчетов. Для статистической обработки данных использовали программу SPSS 13.0 for Windows. Достоверность различия признаков оценивали вычислением критерия Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение. Центильное распределение детей по массе тела в зависимости от возраста и пола представлено в таблице 1.

Таблица 1

Центильное распределение детей по массе тела в зависимости от возраста и пола (%)

Центильный коридор	От 1 месяца до 1 года			От 1 года до 3 лет			Всего		
	М	Д	Всего	М	Д	Всего	М	Д	Всего
1 (< 3 %)	1,6	3,1	2,3	4,3	3,4	3,9	2,8	3,2	3,0
2 (3–10 %)	1,3	5,2	3,1	3,5	4,8	4,2	2,3	5,0	3,6
3 (10–25 %)	5,5	9,4	7,3	8,1	12,9	10,5	6,6	11,1	8,8
Итого < 25 %	8,4	17,7	12,6	15,9	21,1	18,5	11,7	19,3	15,4
4 (25–75 %)	48,6	41,3	45,3	53,5	40,0	46,6	50,8	40,6	45,9
5 (75–90 %)	11,1	17,3	19,4	12,0	17,1	14,6	17,1	17,2	17,2
6 (90–97 %)	11,1	10,7	11,0	6,4	9,8	8,1	9,1	10,3	9,7
7 (> 97 %)	10,7	13,1	11,8	12,2	12,0	12,1	11,3	12,6	11,9
Итого > 75%	43,0	41,1	42,1	30,6	39,0	34,8	37,5	40,0	38,7

Примечание: М – мальчики; Д – девочки (здесь и далее)

Из таблицы 1 видно, что у большего количества детей данные измерения показателя веса соответствовали четвертому центильному коридору, но их количество не превышало и половины от общего числа обследованных.

Для обследованных детей, проживающих в регионе, характерен высокий показатель избыточного веса, сравнимый с количеством детей с «нормальным» весом.

Количество мальчиков с «нормальным» и избыточным весом было на 7,7 % больше, чем девочек с такими же показателями. Низкая масса тела у девочек встречалась в 1,7 раз чаще, чем у мальчиков, это преобладание сохранялось в обеих возрастных группах.

Показатель веса в зависимости от возраста у девочек был стабильнее, чем у мальчиков. Однако положительная динамика изменения веса была выявлена у мальчиков, так как количество детей с «нормальным» весом среди мальчиков с возрастом на 5 % увеличивалось, а доля девочек уменьшалась.

Показатели, характеризующие распределение детей по длине тела в зависимости от возраста и пола, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Центильное распределение детей по длине тела в зависимости от возраста и пола (%)

Центильный коридор	От 1 месяца до 1 года			От 1 года до 3 лет			Всего		
	М	Д	Всего	М	Д	Всего	М	Д	Всего
1 (< 3 %)	1,6	1,9	1,8	2,3	3,8	3,1	1,9	2,8	2,4
2 (3–10 %)	1,8	2,5	2,1	4,5	2,4	3,5	3,0	2,5	2,7
3 (10–25 %)	2,7	8,7	5,4	5,6	7,4	6,5	4,0	8,1	5,9
Итого < 25 %	6,1	13,1	9,3	12,4	13,7	13,0	8,9	13,4	11,0
4 (25–75 %)	28,3	37,1	32,3	41,3	36,5	38,9	34,0	36,8	35,4
5 (75–90 %)	25,2	23,8	24,6	18,8	28,5	23,7	22,4	26,1	24,2
6 (90–97 %)	21,5	14,8	18,4	22,5	12,4	17,4	21,9	13,7	18,0
7 (> 97 %)	18,9	11,2	15,4	5,0	8,8	6,9	12,8	10,0	11,5
Итого > 75%	65,6	49,8	58,4	46,3	49,8	48,1	57,1	49,8	53,6

Данные наглядно демонстрируют, что уровень детей с «нормальной» длиной тела в 1,5 раза ниже, чем суммарное количество детей с опережением роста.

Доля высокорослых мальчиков в «младшей» группе была в 2,3 раза больше, чем мальчиков с нормальными показателями роста. В возрастной группе от 1 до 3 лет доля мальчиков с нормальным показателем роста увеличилась в 1,5 раза, разница с группой высокорослых мальчиков не превышала 5 %.

Показатель роста у девочек, так же как и показатель веса, был стабилен и практически не менялся в зависимости от возраста, однако определялось незначительное уменьшение девочек с «нормальным» ростом в группе от 1 до 3 лет.

Третий антропометрический показатель, характеризующий уровень физического развития, – окружность грудной клетки. Значимость данного показателя не такая большая, как предыдущих антропометрических измерений, однако он необходим для корректной оценки гармоничности физического развития ребенка.

По результатам анализа данных, полученных при обследовании детей региона, представленных в таблице 3, количество обследованных детей со «средней» окружностью грудной клетки не превышало половины выборки.

Таблица 3

Центильное распределение детей по окружности груди в зависимости от возраста и пола (%)

Центильный коридор	От 1 месяца до 1 года			От 1 года до 3 лет			Всего		
	М	Д	Всего	М	Д	Всего	М	Д	Всего
1 (< 3 %)	7,6	13,0	10,0	13,2	16,6	14,9	9,1	14,0	11,4
2 (3–10 %)	8,2	10,8	9,4	12,6	8,9	10,8	9,2	10,4	9,8
3 (10–25 %)	11,8	14,6	13,0	11,9	13,4	12,7	11,7	14,2	12,8
Итого < 25 %	27,6	38,4	32,4	37,7	38,9	38,3	30,0	38,6	34,0
4 (25–75 %)	46,4	37,8	42,6	46,5	44,6	45,6	46,8	39,9	43,6
5 (75–90 %)	15,6	11,6	13,8	11,3	5,7	8,5	14,3	9,9	12,2
6 (90–97 %)	5,1	6,2	5,6	3,1	7,6	5,4	4,7	6,5	5,6
7 (> 97 %)	5,3	5,9	5,6	1,3	3,2	2,2	4,2	5,0	4,6
Итого > 75 %	26,0	23,8	25,0	15,7	16,6	16,1	23,2	21,5	22,4

Для 1/3 детей региона была характерна узкая грудная клетка, данный показатель с возрастом увеличивался в 1,2 раза. Однако количество мальчиков с «нормальной» окружностью грудной клетки больше, чем девочек в среднем на 7 % в обеих возрастных группах (табл. 3).

Учитывая высокий процент детей с высоким ростом и узкой грудной клеткой, можно предположить, что для региона характерно преобладание детей с астеническим типом телосложения.

В соответствии с классификацией морфологических типов [6, 7], обследованные дети региона были распределены по морфотипам. Среди обследованных пациентов чаще всего встречались дети с «гиперсомией» (31 %). Остальные морфотипы составили: «нормосомия» и «макросомия» по 20,9 %, «лептосомия» – 7,4 %, «пахисомия» – 7 %, «микролептосомия» – 6,2 %, «микросомия» – 4,1 %, «макролептосомия» – 1,7 % и «микропахисомия» – 0,8 %. Обращает на себя внимание тот факт, что для основной массы обследованных детей характерны «крупные» типы телосложения, их доля составила

более половины всех обследованных (51,9 %).

По данным оценки гармоничности развития обследованных детей, проживающих в регионе, доля гармонично развитых детей составила 71,6 %, дети с дисгармоничным развитием – 20,4 %, с резко дисгармоничным развитием – 8 %. Структура показателя гармоничности с возрастом изменялась незначительно. Количество гармонично развитых детей в обеих возрастных группах значительно преобладала и над долей детей с дисгармоничным и резко дисгармоничным развитием.

Проведя оценку ранжированных измерений при помощи предложенных центильных шкал, выявили некоторые особенности физического развития обследованных детей. Обращает на себя внимание смещение показателей роста и веса в сторону «высоких» центильных коридоров и окружности груди в сторону «низких» центильных показателей, особенно в «старшей» возрастной группе.

На основании последовательного анализа отдельных антропометрических измерений, морфотипа, гармоничности развития и соматотипа обследованных детей можно предположить несоответствие использованных центильных шкал А.В. Мазурина и И.М. Воронцова [4] для оценки физического развития детей, проживающих на территории изучаемого региона.

Рассчитав медиану антропометрических показателей, полученных в процесс обследования детей, провели сравнение с медианой табличных значений центильных шкал, использованных для оценки измерений. Данные расчетов показали, что медиана показателя веса обследованных мальчиков в среднем выше медианы табличных значений на 0,43 кг ($p < 0,01$). Показатели медианы роста обследованных мальчиков в среднем выше медианы табличных значений на 2,28 см ($p < 0,01$). Показатели медианы веса обследованных девочек в среднем выше медианы табличных значений на 0,3 кг ($p < 0,01$). Показатели медианы роста обследованных девочек в среднем выше медианы табличных значений на 1,9 см ($p < 0,01$).

Однако при отклонении от средних показателей процент гармонично развитых детей оставался на достаточно высоком уровне (71,6 %).

Заключение. Полученные результаты позволили выявить региональные особенности физического развития здоровых детей, проживающих в городе Энгельсе и Энгельском районе Саратовской области. Для региона характерно преобладание детей с «высокими» показателями физического развития, астенического типа телосложения.

Таким образом, центильные таблицы, составленные А.В. Мазуриным и И.М. Воронцовым [4], не вполне подходят для оценки физического развития детей, проживающих в исследуемом регионе, следовательно, необходима разработка региональных центильных таблиц.

Список литературы

1. Баранов, А. А. Особенности физического развития подростков / А. А. Баранов, Ю. А. Ямпольская // Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). – М. : ГЭОТАР–Медиа, 2006. – С. 159–169.
2. Вельтищев, Ю. Е. Рост ребенка : закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция : лекция для врачей / Ю. Е. Вельтищев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение. – 2000. – С. 97.
3. Литвинова, Л. П. К вопросу об оценке физического развития детей 5 лет / Л. П. Литвинова // Валеология. – 2000. – № 2. – С. 64.
4. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней. – 2-е изд., доп., расш. и перераб. / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2001. – 928 с.
5. Поляков, В. К. Состояние здоровья школьников : соматические показатели, особенности питания и коррекция нарушений нутритивного статуса : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. К. Поляков. – Саратов, 2010. – 41 с.
6. Сабирова, А. В. Комплексная оценка состояния здоровья. Диспансеризация больных детей : учеб.-метод. пос. / А. В. Сабирова; под ред. профессора Н. Н. Русановой. – Челябинск : Изд-во Челябинской гос. мед. акад., 2008. – 153 с.
7. Соловьева, И. Е. Психологический портрет девочек-подростков различных морфотипов / И. Е. Соловьева, Л. П. Гребова // Молодое поколение XXI века : актуальные проблемы социально-психологического здоровья : мат-лы II Международного конгресса (г. Минск, 6–9 сентября 2003 г.) / под ред. А. А. Северного, Ю. С. Шевченко. – Минск : РИТМ социальный проект, 2003. – С. 96–97.
8. Трушкин, А. Г. Комплексная оценка физического развития детей и подростков г. Ростова-на-Дону / А. Г. Трушкин // Валеология. – 2000. – № 1. – С. 61–72.

9. Чернышов, В. Н. Физическое развитие здоровых детей первых шести лет жизни / В. Н. Чернышов, Н. В. Вошинская // Валеология. – 2002. – № 1. – С. 16–22.

10. Ямпольская, Ю. А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков / Ю. А. Ямпольская // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 73–76.

Зрячкин Николай Иванович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, тел.: (8452) 51-67-59, e-mail: nizgryach@yandex.ru.

Елизарова Татьяна Викторовна, аспирант кафедры педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112, тел.: (8452) 51-67-59, e-mail: anta-eliz@yandex.ru.

УДК 616:613.67

© О.Ю. Космачева, Н.Н. Курьянова, 2013

О.Ю. Космачева, Н.Н. Курьянова

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ВОЕННО-ВРАЧЕБНОЙ КОМИССИИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Проанализированы особенности организации работы военно-врачебной комиссии, обследующей претендентов, поступающих на службу в образовательные учреждения или на работу в военную организацию. Приведены данные о структуре патологии лиц, прошедших военно-врачебную экспертизу.

Ключевые слова: *военно-врачебная комиссия, военно-врачебная экспертиза, особенности организации работы, структура патологии.*

O.Yu. Kosmacheva, N.N. Kuryanova

THE ANALYSIS OF WORK ORGANIZATION IN THE MILITARY-MEDICAL COMMISSION

The features of work organization in the military-medical commission, inspecting applicants acting on service, in educational establishments or on work in military organization were analyzed. The pathologies of persons passing military-medical examination concerning the structure are given

Key words: *military-medical commission, military-medical examination, peculiarities of work organization, pathological structure.*

Введение. Государственная статистика, многочисленные научные исследования свидетельствуют о возрастании численности больных и социально дезадаптированных граждан, об увеличении доли лиц, имеющих по состоянию здоровья ограничения к получению военного профессионального образования или трудоустройства. В современных условиях модернизации Вооруженных сил РФ существенно возрастает роль человеческого фактора. В свою очередь, военно-врачебная экспертиза (ВВЭ) рассматривается как самостоятельный раздел теории и практики военного здравоохранения, представляющий собой комплекс научно-методических, организационных и практических мероприятий, осуществляемых в целях комплектования и медицинского обеспечения Вооруженных сил [1, 2, 3, 4, 5].

Цель: провести анализ результатов работы военно-врачебной комиссии (ВВК) при обследовании претендентов, поступающих в военные образовательные учреждения или на службу в военную организацию.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования явились данные Военно-медицинской службы, в частности, результаты проведения ВВК 2012 года. Объем исследования со-

ставили 1 976 человек. Используются статистический и аналитический методы исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. Были проанализированы результаты работы ВВК, обследовавшей претендентов, поступающих в военные образовательные учреждения или на службу в военную организацию. Объем обследованных за 2012 год составил 1 976 человек, из них 1 741 (88,1 %) мужчин и 235 (11,9 %) женщин. Каждый обследованный проходил психофизиологическое исследование, включающее в себя тестирование на предмет употребления наркотических и психотропных веществ, наличие у кандидатов алкогольной, наркотической или токсической зависимости. Проверка подразумевала анализ личностных ценностных ориентаций претендента. Кроме того, обязательным компонентом стало медицинское освидетельствование ВВК, в состав которой входят следующие специалисты: терапевт, хирург, невролог, отоларинголог, окулист, дерматолог, стоматолог, психиатр, гинеколог. При этом медики обязаны учитывать склонность выявленного заболевания к рецидивам или прогрессированию, возможность стойкого выздоровления, особенности военной службы.

При проведении терапевтической экспертизы были выявлены три ведущих по патологии класса МКБ-10. На первом месте стоят болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (IV класс), которые в 66,3 % случаев возникают за счет высокой распространенности алиментарного ожирения, недостаточного питания, заболеваний щитовидной железы. На втором месте зафиксированы болезни системы кровообращения (IX класс, 21 %), на третьем месте отмечены некоторые инфекционные и паразитарные болезни (I класс, 12,7 %).

По данным хирургической экспертизы, структура выявленной патологии представлена следующим образом: на первом месте стоят болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, возникающие за счет распространенности сколиозов грудного и поясничного отделов позвоночника, деформирующих артрозов, посттравматических контрактур, состояний после травматических ампутаций (XIII класс, 51,6 %). На втором месте отмечены врожденные аномалии (пороки развития) и деформации костно-мышечной системы (XVII класс, 42,5 %) и на третьем месте – болезни системы кровообращения (IX класс, 4,4 %).

Основные виды патологий, выявленные экспертом-неврологом, распределены следующим образом: первое место занимают органические поражения ЦНС резидуального характера (VI класс, 42,2 %), второе место – остеохондроз пояснично-крестцового и шейно-грудного отделов с корешковыми синдромами (XIII класс, 33,3 %), третье место – вегетососудистые дистонии (IX класс, 15,6 %).

При осмотре женщин специалистом-гинекологом выявлена следующая патология XIV класса: на первом месте – невоспалительные болезни женских тазовых органов (62,5 %), на втором месте – воспалительные болезни женских тазовых органов (31,2 %) и на третьем месте – болезни молочной железы (6,3 %).

По заключениям отоларинголога, на первом месте выявлен X класс МКБ – болезни органов дыхания (97,4 %), возникающие за счет большой распространенности смещенной (искривленной) носовой перегородки (62 %) и хронического тонзилита (32 %), на втором месте стоит VIII класс – болезни уха и сосцевидного отростка (2,6 %).

Экспертиза окулиста выявила в 76,3 % близорукость и близорукий астигматизм, в 16,3 % – цветослабость (VII класс МКБ).

По заключению дерматолога, самой распространенной патологией были множественные пигментные невусы (92,5 %), на втором месте – заболевания, передающиеся половым путем (2,3 %), на третьем месте – вульгарные угри (XII класс, 5,2 %).

По заключениям эксперта-стоматолога, только в двух случаях отсутствие 12 и 15 зубов на одной челюсти было принято решение – «не годны» (XI класс). Здоровыми были признаны 99,9 % проходивших комиссию.

У претендентов не выявлено психических расстройств, алкогольной, наркотической или иной зависимости. По моральным качествам и ценностным ориентациям все обследованные соответствовали предъявляемым требованиям.

Заключение. В результате проведенной специалистами военно-врачебной комиссии 2012 года выявлено, что ведущие ранговые места заняли болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (IV класс); болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс); органические поражения ЦНС резидуального характера (VI класс); болезни органов дыхания (X класс); наблюдалось высокое распространение близорукости и близорукого астигматизма и цветослабости (VII класс); множественные пигментные невусы (XII класс) и у женщин – невоспалительные болезни женских тазовых органов (XIV класс).

Список литературы

1. Адаменко, А. М. Основы военно-врачебной экспертизы : пос. для врачей / А. М. Адаменко; под ред. В. В. Куликова. – М. : Прогрессивные Био-медицинские технологии, 2001. – 262 с.
2. Бочарникова, Н. А. Медико-психологическое сопровождение призывного контингента / Н. А. Бочарникова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – № 6 – С. 33–35.
3. Быков, И. Ю. Итоги деятельности и задачи медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И. Ю. Быков // Военно-медицинский журнал. – 2007. – Т. 328, № 1. – С. 4–12.
4. Довгута, В. В. Здоровье населения и военнослужащих – богатство нации и основа могущества страны / В. В. Довгута // Современные проблемы гигиенического воспитания населения и военнослужащих : мат-лы Всесоюзной юбилейной научной конференции, посвященной 130-летию кафедры общей и военной гигиены ВМедА (29–30 ноября 2001 г.). – СПб. : Изд-во ВМедА, 2001. – С. 63–65.
5. Касаткин, Н. Н. Состояние здоровья лиц допризывного и призывного возрастов Астраханской области / Н. Н. Касаткин // Докл. Акад. воен. наук. Поволжское отделение. Саратов. – 2008. – № 3 (33). – С. 79–82.

Космачева Ольга Юрьевна, аспирант кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Курьянова Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 76-97-76, e-mail: agmazdrav@mail.ru.

УДК616.31-053.2(470.46)

© Ю.Е. Лыгина, 2013

Ю.Е. Лыгина

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ ПО АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России
ГБУЗ АО «Детская стоматологическая поликлиника», г. Астрахань

Астраханская область стала участником национального проекта по исследованию стоматологической заболеваемости населения Российской Федерации. При эпидемиологическом стоматологическом обследовании было осмотрено 600 детей в возрасте 6, 12 и 15 лет. Были обследованы дети из двух городских (Ленинского и Кировского) и двух сельских (Наримановского и Красноярского) районов. Этот метод обследования, предложенный Всемирной организацией здравоохранения, позволяет планировать мероприятия по профилактике и лечению стоматологических заболеваний. Выявлено низкое содержание фтора в питьевой воде, в результате чего увеличивается риск возникновения кариеса у детей.

Ключевые слова: распространенность, интенсивность кариеса, показатели стоматологической заболеваемости.

Yu.E. Lygina

THE STUDY OF DATA OF STOMATOLOGIC MORBIDITY OF CHILDREN IN THE ASTRAKHANIAN REGION

The Astrakhanian region has become the participant of national project on stomatologic morbidity research covering the population of Russian Federation. There have been examined 600 children at the age of 6, 12 and 15 years during epidemiologic stomatologic observation. The examined children lived in 2 city areas (Leninsky and Kirovsky)

and 2 rural areas (Narimanovsky and Krasnoyarsky). The method offered by World Health Organization gave the opportunity to plan activities for prophylaxis and treatment of stomatologic diseases. A low fluoride concentration in potable water was revealed it may be responsible for increasing the risk of caries in children.

Key words: *distribution, caries intensity, stomatologic morbidity data.*

Введение. В настоящее время изучение стоматологической заболеваемости населения является одним из актуальных направлений научных исследований в области стоматологии. В рамках этого направления проводятся национальные эпидемиологические обследования. Детское население города Астрахани и Астраханской области (АО) стало участником национального проекта по исследованию стоматологической заболеваемости населения Российской Федерации согласно приказу № 394 МЗ и СР РФ от 04.06.2007 «О проведении эпидемиологического стоматологического обследования населения РФ» [5]. Вопросы организации и планирования медицинской, в том числе стоматологической, помощи являются одним из наиболее сложных и ответственных разделов здравоохранения.

Цель: изучить распространенность и интенсивность кариеса временных и постоянных зубов у детского населения Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Правильной оценке показателей стоматологической заболеваемости и потребности населения в стоматологической помощи способствуют эпидемиологические стоматологические обследования ключевых возрастных групп [1]. Этот метод обследования, предложенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), позволяет планировать мероприятия по профилактике и лечению стоматологических заболеваний. При этом обследуются ключевые возрастные группы.

Шестилетний возраст – позволяет определить уровень распространенности и интенсивности кариеса временных зубов и потребность в их лечении [1, 2, 4].

Двенадцатилетний возраст – время прорезывания всех постоянных зубов, за исключением третьих моляров [1, 2, 4]. Этот возраст является глобальным для мониторинга кариеса зубов [1, 2].

Пятнадцатилетний возраст важен для оценки состояния тканей пародонта и определения потребности в лечении заболеваний пародонта [1, 2, 4].

Для эпидемиологического стоматологического обследования населения России использовали унифицированную карту, разработанную экспертами ВОЗ (1997). Данная карта включает в себя 179 ячеек, каждую из которых заполняют соответствующим цифровым или буквенным кодом [2]. Было обследовано 600 детей: 6, 12 и 15 лет. При эпидемиологическом стоматологическом обследовании были осмотрены дети двух городских (Кировского и Ленинского) и двух сельских (Красноярского и Наримановского) районов. Количество обследованных лиц мужского пола составило 47,5 %, женского – 52,5 %.

Согласно рекомендациям ВОЗ, для оценки стоматологической заболеваемости зубов кариесом используют основные показатели: распространенность и интенсивность [1, 4]. Распространенность кариеса зубов – это отношение количества лиц, имеющих хотя бы один из признаков проявления кариеса зубов (кариозные, пломбированные и удаленные зубы), к общему числу обследованных, выраженное в процентах [1, 4]. Интенсивность кариеса зубов – это сумма клинических признаков кариозного поражения (кариозных (К), пломбированных (П) и удаленных (У) зубов), рассчитанная индивидуально для одного или группы обследованных и выражающаяся в индексе КПУ [1, 4, 6]. Кроме того, был осуществлен забор проб питьевой воды в каждом обследованном районе для определения содержания фторида.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате анализа проб было выявлено, что содержание фторида в питьевой воде в Кировском и Ленинском районах г. Астрахани составило 0,204 мг/л; в Красноярском районе – 0,198 мг/л, в Наримановском – 0,156 мг/л. Главный источник фторидов в питании детей – питьевая вода, оптимальное содержание фторидов – 0,7–1,3 мг/л [3]. Высокий риск развития кариеса зубов определяется при содержании фторида в воде менее 0,5 мг/л [3, 4].

Существуют уровни распространенности кариеса: низкий – 0–30,0 %, средний – 31,0–80,0 %, высокий – 81,0–100 % [1, 4]. Средний уровень распространенности кариеса временных зубов в АО высокий у шестилетних детей – 89,0 %, по России отмечается средняя распространенность – 84,0 %. Средний уровень распространенности кариеса постоянных зубов в АО у шестилетних детей низкий – 13,0 %, такой же, как в Российской Федерации (РФ). Средний уровень распространенности кариеса постоянных зубов в АО средний у двенадцатилетних детей – 77,0 %, в Российской Федерации он составляет 73,0 %. Средний уровень распространенности кариеса постоянных зубов у пятнадцатилетних детей высокий в РФ – 82 % [2] и в АО – 86,0 % (табл.).

**Средние показатели распространенности и интенсивности кариеса зубов
в ключевых возрастных группах в РФ и АО, выраженные в (% , ед.)**

Возраст	Распространенность (%)		Кариозные (абс.)		Пломбированные (абс.)		Удаленные (абс.)		КПУ (абс.)	
	РФ	АО	РФ	АО	РФ	АО	РФ	АО	РФ	АО
Временные зубы										
6 лет	84	89	2,90	3,62	1,55	0,68	0,38	0,57	4,83	4,87
Постоянные зубы										
6 лет	13	13	0,15	0,15	0,08	0,05	0,00	0,00	0,23	0,2
12 лет	73	77	1,17	1,38	1,30	1,08	0,04	0,11	2,51	2,57
15 лет	82	86	1,57	1,76	2,15	1,98	0,09	0,13	3,81	3,87

Примечание: абс. – абсолютные цифры

У шестилетних детей уровни распространенности кариеса временных зубов высокие: в Кировском районе города Астрахани – 88,0 %, в Ленинском районе – 86,0 %, постоянных зубов низкие в Ленинском районе – 8,0 %, в Кировском районе – 20,0 %. У двенадцатилетних детей уровень распространенности кариеса постоянных зубов – средний в Ленинском районе – 76,0 %, в Кировском районе – высокий – 84,0 %, а у пятнадцатилетних уровни высокие: как в Ленинском – 84,0 %, так и в Кировском – 86,0 %. В Красноярском и Наримановском районах АО уровни распространенности кариеса временных зубов высокие: у шестилетних детей – 94,0 % и 88,0 %, соответственно, постоянных зубов низкие – 22,0 % и 2,0 %, соответственно. В Наримановском районе уровень распространенности кариеса постоянных зубов средний – 64,0 %, в Красноярском районе – у двенадцатилетних детей высокий – 86,0 %, а у пятнадцатилетних – высокий – 92,0 % в Красноярском, средний – 80,0 % в Наримановском. Согласно рекомендациям ВОЗ, существуют уровни интенсивности кариеса: очень низкий – 0–1,1; низкий – 1,2–2,6; средний – 2,7–4,4; высокий – 4,5–6,5; очень высокий – 6,6 и выше [1, 4]. Средний уровень интенсивности кариеса временных зубов у шестилетних детей в городе Астрахани и АО высокий – 4,87. Показатель по России также является высоким – 4,83. В структуре индекса КПУ в РФ превалировал компонент «К», равный 2,90. Количество пломбированных зубов (компонент «П»), было почти в 2 раза меньше – 1,55. Удаленные временные зубы в этом возрасте регистрировали лишь в случае их отсутствия, обусловленного патологическим процессом, а не физиологической сменой [1, 2]. Среднее значение компонента «У» составило 0,38. В АО также превалировал компонент «К», равный 3,62. Количество пломбированных зубов (компонент «П») – 0,68. Среднее значение компонента «У» составило 0,57. Средние показатели интенсивности кариеса постоянных зубов у шестилетних детей очень низкие: в АО – 0,2, в РФ – 0,23. В структуре индекса КПУ как в РФ, так и в АО превалировал компонент «К», равный 0,15. Средние уровни интенсивности кариеса постоянных зубов у двенадцатилетних детей низкие: в АО – 2,57, в РФ – 2,51. В России превалировал в индексе КПУ компонент «П» – 1,30, в АО компонент «К» – 1,38. Средние показатели интенсивности кариеса постоянных зубов у пятнадцатилетних детей средние: в РФ – 3,81 и в АО – 3,87. В структуре индекса КПУ как в РФ, так и в АО превалировал компонент «П», равный в России – 2,15 [2], в АО – 1,98.

Уровень интенсивности кариеса временных зубов у шестилетних детей в Ленинском районе города Астрахани – средний – 4,4, в Кировском районе – высокий – 5,34, постоянных зубов очень низкий: в Ленинском районе – 0,14, в Кировском – 0,34. У двенадцатилетних детей уровень интенсивности кариеса постоянных зубов низкий – 2,04 в Ленинском районе, средний – 2,84 в Кировском, у пятнадцатилетних детей: в Ленинском районе средний – 3,64, высокий – 4,56 в Кировском. В структуре индекса КПУ у шестилетних детей превалировал компонент «К» как у временных зубов, так и у постоянных во всех городских районах. В Ленинском районе количество пломбированных зубов (компонент «П») был выше компонента «К» на 4,0 % у двенадцатилетних детей. В структуре индекса КПУ как в Кировском районе, так и в Ленинском превалировал компонент «П» на 32,0 и 31,1 %, соответственно.

У шестилетних детей уровень интенсивности кариеса временных зубов в Красноярском районе АО – средний – 4,18, в Наримановском районе – высокий – 5,56, а постоянных зубов очень низкий: 0,32 и 0,02. В Наримановском районе у двенадцатилетних детей уровень низкий – 2,08, в Красноярском районе уровень интенсивности кариеса постоянных зубов средний – 3,34, у пятнадцатилетних детей средний: 3,30 и 3,98. В структуре индекса КПУ временных зубов в Красноярском районе пре-

валировал компонент «К», равный 3,00, в Наримановском районе – 4,52 у шестилетних детей. В Наримановском районе у шестилетних, двенадцатилетних и у пятнадцатилетних детей в структуре индекса интенсивности постоянных зубов превалировал компонент «К», равный 0,02, 1,46, 2,12, соответственно. В Красноярском районе количество пломбированных зубов (компонент «П») был выше компонента «К» на 55,5 % у пятнадцатилетних детей. У шестилетних и двенадцатилетних компонент (К) постоянных зубов соответствует 0,24 и 1,42.

Кариес зубов – наиболее распространенное заболевание у детского населения. У детей кариес может возникать на первом году жизни, с момента прорезывания временных зубов. Распространенность кариеса у годовалых детей по России – 12,2 %, двухлетних – 27,7 %, трехлетних – 57,7 %, четырехлетних – 64,2 %, пятилетних – 78,3 %, шестилетних – 85,4 % [3]. Интенсивность поражения временных зубов кариесом составляет по индексу КПУ у детей в возрасте года – 0,3, двухлетних – 0,9, трехлетних – 2,8, четырехлетних – 3,2, пятилетних – 4,8, шестилетних – 5,2 [3].

Основной причиной возникновения кариеса считается инфекционный фактор. Наиболее кариесогенный микроорганизм – *Streptococcus mutans*. Заражение им происходит после прорезывания зубов. Чаще всего патогенная микрофлора передается ребенку от матери при несоблюдении элементарных гигиенических правил (мать облизывает соску ребенка, пробует еду из ложки ребенка и т.д.). Реже ребенок заражается от отца, других родственников и лиц, ухаживающих за ребенком [3]. Развитию кариеса способствуют и другие причины:

1. Употребление большого количества сахаросодержащих продуктов и напитков.
2. Недостаточное поступление фторидов в организм детей.
3. Неблагоприятные воздействия в период антенатального развития ребенка.
4. Нарушение общего здоровья.
5. Экстремальные воздействия.
6. Наследственная предрасположенность к кариесу.
7. Социально-экономические факторы [3].

Заключение. В результате эпидемиологического стоматологического обследования детского населения Астраханской области выявлено, что средние уровни распространенности и интенсивности кариеса временных и постоянных зубов в основном находятся на уровне российских показателей. Уровень распространенности кариеса временных зубов в Астраханской области у шестилетних детей высокий – 89,0 %. Результаты обследования показывают, что с возрастом наблюдается тенденция к росту поражения кариесом постоянных зубов: с 13,0 % – у шестилетних до 86,0 % у пятнадцатилетних детей. Распространенность кариеса постоянных зубов у двенадцатилетних остается на среднем уровне – 77,0 %. Полученные показатели стоматологического статуса позволяют определить потребность населения Астраханской области в возрасте от 0 до 18 лет в стоматологической помощи и планировать мероприятия по профилактике и лечению стоматологических заболеваний.

Список литературы

1. Кузьмина, Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний / Э. М. Кузьмина. – М. : МГМСУ МЗ РФ, 2001. – 184 с.
2. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э. М. Кузьмина. – М. : МГМСУ МЗ РФ, 2009. – 236 с.
3. Леонтьев, В. К. Детская терапевтическая стоматология : национальное руководство / В. К. Леонтьев, Л. П. Кисельникова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 890 с.
4. Максимовский, Ю. М. Основы профилактики стоматологических заболеваний / Ю. М. Максимовский, О. В. Сагина. – М. : Владос-пресс, 2005. – 206 с.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 04.06.2007 № 394 «О проведении эпидемиологического стоматологического обследования населения Российской Федерации». – Режим доступа : <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.01.2013.
6. Сунцов, В. Г. Стоматологическая профилактика у детей / В. Г. Сунцов, В. К. Леонтьев, В. А. Дистель, В. Д. Вагнер. – М. : Медицинская книга, 2001. – 342 с.

Лыгина Юлия Евгеньевна, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ АО «Детская стоматологическая поликлиника», г. Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, переулок Театральный, д. 3, тел.: (8512) 51-42-31, e-mail: muz_gdsp@mail.ru, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@asranet.ru.

УДК 616-053.31(470.46)

© Р.И. Нургалиев, Г.Р. Нураденова, И.И. Мороз, 2013

Р.И. Нургалиев, Г.Р. Нураденова, И.И. Мороз

**ФОРМИРОВАНИЕ АДМИНИСТРАТИВНО-ОБЩЕСТВЕННОГО МОДУЛЯ
В СТРУКТУРЕ ЕДИНОЙ ТРЕХУРОВНЕВОЙ СИСТЕМЫ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Укрепление взаимосвязей между региональными учреждениями перинатальной помощи и создание новых механизмов взаимодействия с органами власти, институтами гражданского общества будет способствовать укреплению структуры перинатальной помощи, повышению эффективности ее работы и как следствие – снижению перинатальной заболеваемости и смертности в Астраханской области.

Ключевые слова: *снижение перинатальной заболеваемости и смертности, инновационная взаимосвязь.*

R.I. Nurgaliev, G.R. Nuradenova, I.I. Moroz

**THE FORMATION OF ADMINISTRATIVE-SOCIAL MODULE IN THE STRUCTURE
OF UNITED THREE-LEVEL SYSTEM OF PERINATAL CARE
IN THE ASTRAKHANIAN REGION**

The strengthening of interrelation between regional institutions of perinatal care and establishment of new mechanisms of interrelation with bodies of power and institutions of civil society will promote strengthening of perinatal care structure, increase of its work effectiveness and as a result decrease of perinatal morbidity and mortality in the Astrakhanian region.

Key words: *decrease of perinatal morbidity, mortality, innovative interrelation.*

В настоящее время в России ведется активная работа по совершенствованию медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным детям (создание перинатальных центров, внедрение современных эффективных технологий, оснащение родовспомогательных учреждений дорогостоящим оборудованием для перинатальной диагностики и интенсивной терапии). Результатом этой работы явилось существенное снижение младенческой смертности – на 59,6 % [1]. Однако проведенный анализ показывает, что в Российской Федерации имеются существенные резервы снижения младенческой смертности и инвалидности с детства, а значит, и положительного влияния на демографическую ситуацию.

Потребность в дифференцированной службе родовспоможения в последнее время стала настолько очевидной, что многие страны пошли по пути создания трех принципиально разных по объему и качеству уровней медицинского сервиса. Со временем было показано, что организация трех уровней перинатальной службы и модернизация технической оснащенности позволили снизить репродуктивные потери, заболеваемость и смертность [1].

В послании к Федеральному собранию на 2011 г. Президент Российской Федерации Д.А. Медведев сказал: «...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 3 лет жизни, новорожденных с низкой массой тела» [4].

Наличие у городского и сельского населения Астраханской области множества социальных проблем (семьи с трудовым доходом ниже прожиточного минимума, где имеются женщины детород-

ного возраста, планирующие беременность, а также дефекты медицинского и социального обслуживания, нарушение прав ребенка и т.д.), требует организации эффективной социальной помощи [2]. Без разрешения обозначенной ситуации существующая система здравоохранения не сможет положительно решить проблемы материнства и детства, особенно касающиеся системы перинатальной помощи.

Для коренного улучшения организации перинатальной помощи и на уровне учреждений перинатальной помощи (УПП) I базового уровня, и на уровне УПП II уровня (специализированной), и на УПП III уровня (узкоспециализированной, высокотехнологичной (дорогостоящей)) [5] необходимо формирование в структуре единой трехуровневой перинатальной помощи области Административно-общественного модуля, включающего в себя шесть блоков:

- Регионального Совета по координации действий органов власти (государственной, законодательной и муниципальной), региональных институтов гражданского общества по внедрению и дальнейшему функционированию Инновационной региональной модульной единой трехуровневой системы перинатальной помощи под председательством руководителя региона;
- Межведомственных комиссий субъектов Федерации и муниципальных органов под председательством заместителя Председателя Правительства субъекта Федерации;
- Регионального министерства здравоохранения;
- Регионального министерства социального развития и труда;
- Регионального управления Росздравнадзора РФ;
- Регионального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) РФ.

Обозначим функции блоков Административно-общественного модуля.

Блок Регионального Совета по координации действий органов власти (государственной, законодательной и муниципальной), региональных институтов гражданского общества под председательством руководителя региона проводит контроль функционирования Инновационной региональной модульной единой трехуровневой системы перинатальной помощи.

Блок Межведомственных комиссий субъектов Федерации и муниципальных органов под председательством заместителя Председателя Правительства субъекта Федерации проводит контроль деятельности соответствующих министерств в части оказания перинатальной социальной и правовой помощи.

Блок Регионального министерства здравоохранения осуществляет свою деятельность непосредственно и во взаимодействии с федеральными органами исполнительной власти, исполнительными органами государственной власти региона, органами местного самоуправления муниципальных образований региона, объединениями работодателей, общественными организациями и иными организациями по вопросам, относящимся к его компетенции. Является органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке политики региона и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, демографической политики, социальной защиты населения, в том числе социальной защиты семьи, женщин и детей, а также по оказанию государственных услуг и управлению государственным имуществом в сфере здравоохранения, включая оказание медицинской помощи (в том числе высокотехнологичной, включая трансплантацию органов и тканей человека), разработку и реализацию современных медицинских технологий, новых методов диагностики.

Блок Регионального министерства социального развития и труда – осуществляет в регионе политику социальной поддержки семьи, материнства и детства. Министерство осуществляет свою деятельность во взаимодействии с Министерством здравоохранения Российской Федерации, территориальными органами федеральных органов исполнительной власти, исполнительными органами государственной власти, органами местного самоуправления, региональными отделениями государственных внебюджетных фондов, объединениями работодателей, общественными организациями, гражданами по вопросам, относящимся к его компетенции. Министерство разрабатывает и утверждает ведомственные целевые программы: в области оказания и реализации мер социальной поддержки, социальной помощи и организации социальных выплат населению. В сфере социальной поддержки семьи, женщин и детей:

- предоставляет меры социальной поддержки многодетным семьям в соответствии с действующим законодательством;
- осуществляет меры по профилактике безнадзорности несовершеннолетних, организации индивидуальной профилактической работы в отношении безнадзорных и беспризорных несовершенно-

нолетних, их родителей или законных представителей, не исполняющих своих обязанностей по воспитанию, содержанию несовершеннолетних и (или) отрицательно влияющих на их поведение либо жестоко обращающихся с ними;

- участвует в разработке и осуществлении мер по реализации основных направлений государственной социально-демографической политики.

Районные социальные работники Министерства социального развития и труда разрабатывают и реализуют план мероприятий по материальной поддержке беременных женщин с трудовым доходом ниже прожиточного минимума (материальная поддержка при первом обращении, организация выдачи родовых сертификатов, своевременная выписка социальных карт для получения продуктового набора в соответствии с физиологическими потребностями женщин в период беременности в калориях, белках, жирах и углеводах).

Блок Регионального управления Росздравнадзора РФ осуществляет:

- контроль за соблюдением стандартов качества медицинской помощи;
- выдачу лицензий на осуществление медицинской деятельности, реализуемой организациями государственной системы здравоохранения, а также учреждениями муниципальной и частной систем здравоохранения по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи;
- контроль и надзор за соблюдением государственных стандартов социального обслуживания;
- выдачу лицензий на осуществление в установленном порядке проверки деятельности организаций здравоохранения, аптечных учреждений, организаций оптовой торговли лекарственными средствами, организаций, реализующих социальную защиту населения, других организаций и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих деятельность в сфере здравоохранения и социальной защиты населения.

Блок Регионального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) РФ работает в тесном взаимодействии с органами государственной власти и органами местного самоуправления.

Задачи, которые решает Роспотребнадзор, охватывают сферы деятельности, непосредственно касающиеся каждого человека: организация и осуществление надзора и контроля за исполнением обязательных требований законодательства Российской Федерации в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, защиты прав потребителей, и в области потребительского рынка; предупреждение вредного воздействия на человека факторов среды обитания; профилактика инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний (отравлений) населения.

Формирование административно-общественного модуля в структуре единой трехуровневой системы перинатальной помощи региона соответствует положениям Федерального Закона №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» и определяется полномочиями органов государственной власти субъекта Федерации [3].

Список литературы

1. Володин, Н. Н. Руководство по организации и деятельности перинатального центра / Н. Н. Володин, В. И. Кулаков, Р. А. Хальфин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 472 с.
2. Нураденова, Г. Р. Городские и сельские учреждения перинатальной помощи III или базового уровня / Г. Р. Нураденова, Р. И. Нургалиев, А. Г. Сердюков, И. И. Мороз // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 159–161.
3. Об основах охраны здоровья граждан в РФ : Федеральный Закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ. – Режим доступа : <http://www.consultant.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 08.05.2012.
4. Послание Президента РФ Федеральному Собранию на 2011 год // TeploEnergoForum.Ru. 2010. – Режим доступа : <http://www.teploenergoforum.ru/index.php>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 08.05.2012.
5. Шабалов, Н. П. Неонатология / Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 1. – 608 с.

Нургалиев Ризек Исентемрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 119, тел. (8512) 71-79-59, e-mail: neonatologamma@mail.ru.

Нураденова Гульнара Ризиковна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 119, тел. (8512) 71-28-78, e-mail: neonatologagma@mail.ru.

Мороз Ирина Ивановна, старший лаборант кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 119, тел. (8512) 50-26-37, e-mail: neonatologagma@mail.ru.

УДК 616.24-002.5-08

© Е.Н. Стрельцова, Н.А. Степанова, Д.А. Курамшин, Е.Б. Вирина, 2013

Е.Н. Стрельцова¹, Н.А. Степанова¹, Д.А. Курамшин², Е.Б. Вирина²

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахань

Проведено изучение медико-социальной принадлежности впервые выявленных больных туберкулезом легких по данным ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани. Выявлены предикторы приверженности к лечению и их влияние на эффективность терапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, приверженность, эффективность лечения.

E.N. Streltsova, N.A. Stepanova, D.A. Kuramshin, E.B. Virina

THE ADHERENCE TO TREATMENT IN NEWLY DIAGNOSED PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

The study of medico-social status of newly detected patients with pulmonary tuberculosis according to the Regional clinical antituberculosis dispensary of Astrakhan. The predictors of adherence to treatment and their influence on the effectiveness of therapy were found out.

Key words: pulmonary tuberculosis, commitment, effectiveness of the treatment.

Введение. Сегодня туберкулез является одной из самых серьезных мировых медицинских проблем. В настоящее время отмечается тенденция к стабилизации основных показателей заболеваемости и смертности. Однако эффективность лечения впервые выявленных больных и больных с рецидивами заболевания остается достаточно низкой [3]. Качественный состав категорий пациентов по случаю туберкулеза – впервые выявленный, рецидив и хроническое течение – имеет существенное значение в прогнозе эффективности лечения. Доля впервые выявленных больных туберкулезом, досрочно прекративших стационарное лечение, составляет на разных территориях РФ от 20 до 53 %. Информационно-образовательная работа с пациентами является способом формирования ответственного отношения больных туберкулезом к лечению [7] и, следовательно, ограничения распространенности туберкулеза [1]. По данным ряда авторов [4, 5, 6, 8], факторами, определяющими эффективность лечения, являются: социальные (безработица, отсутствие постоянного места работы и семьи, плохие материально-бытовые условия жизни); медико-биологические (сопутствующие заболевания, состояние общей реактивности организма); метод выявления заболевания, а также клинико-рентгенологические особенности течения туберкулезного процесса, распространенность поражения, наличие и выраженность деструкции легочной ткани, лекарственная устойчивость МБТ, недисциплинированность больных.

Цель: проанализировать качественный состав, социальную ориентацию, клиническое течение у впервые выявленных больных туберкулезом легких, пролечившихся в стационаре № 1 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2011 г. и оценить влияние уровня приверженности лечению на его эффективность.

Материалы и методы исследования. Пролечен 161 впервые выявленный больной туберкулезом легких. Возраст пациентов составил от 19 до 69 лет. Мужчин – 112 (69,6 %) человек, женщин – 49 (30,4 %) человек. Лица трудоспособного возраста составили 103 (64 %) человека, из них работающих 18 (17,5 %) человек.

Клиническая структура впервые выявленных больных туберкулезом легких отражена в таблице 1, из которой видно, что преобладает инфильтративный туберкулез легких (54,7 %), деструкция легочной ткани определялась в 52,3 % случаев.

Таблица 1

Клиническая структура впервые выявленного туберкулеза легких

Клинические формы	Число больных		Распространенность туберкулезного поражения				Деструкция легочной ткани			
			1–2 сегмента		более 2 сегментов		есть		нет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Диссеминированный	27	16,7	–	–	27	16,7	10	6,2	17	10,6
Инфильтративный	88	54,7	49	30,4	39	24,3	34	21,1	54	33,6
Туберкулема	12	7,5	11	6,8	1	0,7	2	1,2	10	6,2
Кавернозный	15	9,3	13	8,1	2	1,2	15	9,3	–	–
Фиброзно-кавернозный	16	9,9	–	–	16	9,9	16	9,9	–	–
Цирротический	3	1,9	–	–	3	1,9	3	1,9	–	–
Всего	161	100	73	45,3	88	54,7	80	49,6	81	50,4

Примечание: абс. – абсолютные цифры

Выделяли микобактерии туберкулеза у 91 (56,5 %) пациента. Контакт с больным туберкулезом установлен у 15 (9,3 %) больных. Выявлено флюорографически 46 (28,6 %) человек. Пациенты, ежегодно обследовавшиеся флюорографически, составили 16 (9,9 %) человек, не обследовались 2–3 года 77 (47,8 %) человек, более 3 лет – 68 (42,3 %) человек.

Для прогнозирования потенциала преодоления болезни впервые выявленными больными туберкулезом легких использованы 15 факторных признаков диагностического комплекса [2], который представляет собой балльную систему оценки медико-социальных характеристик впервые выявленного больного. Для получения необходимых сведений о больном изучены истории болезни и статистические карты выбывших больных (ф № 06 б/у – 02). По результатам оценки при поступлении в стационар все больные были разделены на 2 группы: 1 – пациенты с высокой приверженностью к лечению ($n = 67$) и 2 – больные с низкой приверженностью к лечению ($n = 94$). Эффективность лечения оценивали по истечении 2 месяцев интенсивной фазы (получение не менее 60 доз противотуберкулезных препаратов (ПТП)). Критерии эффективности: рассасывание инфильтративных явлений в легочной ткани, закрытие полостей распада и прекращение бактериовыделения (методом микроскопии). В процессе обработки полученных данных использованы общепринятые методы вариационной непараметрической статистики.

Результаты исследования и их обсуждение. Как показали результаты исследования, приверженность лечению способствует повышению эффективности специфической химиотерапии. На низкий уровень приверженности лечению оказывают влияние такие факторные признаки социального характера, как отсутствие работы в трудоспособном возрасте (46,5 %), наличие инвалидности на момент выявления туберкулеза (4,1 %), больной не состоит в браке (57,3 %), отсутствие детей (16 %), проживание в неблагоустроенных условиях (общежития и т.д.) (34,9 %) ($r = 0,97$; $p < 0,05$). Кроме того, зафиксированы факторные признаки медико-биологического характера: курение более 10 сигарет в день (92,8 %), злоупотребление алкоголем (39,2 %), употребление наркотиков (12,4 %), давность флюорографического обследования свыше 2–3 лет (47,8 %), распространенность туберкулезного процесса (54,7 %) ($r = 0,88$; $p < 0,01$). Из 1 группы больных за нарушение больничного режима выписано (получено не более 20 доз ПТП) 2 пациента (2,9 %), из 2 группы – 5 (5,1 %). За необоснованный отказ от лечения выписано 7 (7,4 %) больных и за самовольный уход из стационара – 4 (4,3 %) пациента только из 2 группы ($p = 0,05$).

Эффективность лечения представлена в таблице 2, где показано, что пациенты с высоким уровнем приверженности лечению по всем критериям оценки имели высокий потенциал преодоления болезни ($r = 0,986496$).

**Эффективность специфической химиотерапии
впервые выявленных больных с разным уровнем приверженности лечению**

Группы	Число больных		Рассасывание инфильтративных явлений в легких		Закрытие полостей распада легочной ткани		Прекращение бактериовыделения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первая	65	100	58	89,2	27	84,4	27	100
Вторая	78	100	54	69,2	32	66,7	44	97,7
Всего	143	100	112	78,3	59	76,6	71	78,02

Примечание: в столбце «Закрытие полостей распада легочной ткани» процент исчислялся от числа пациентов, имеющих деструкцию в легких (1-я группа – 32 человека; 2-я группа – 48 пациентов), в столбце «Прекращение бактериовыделения» от числа бактериовыделителей (1-я группа – 27 человек; 2-я группа – 44 пациента). Абс. – абсолютные цифры

Закключение. Анализ результатов исследования показал, что на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких оказывает влияние «качество жизни» (медико-социальная ориентация), от которого зависит приверженность лечению.

Список литературы

1. Борисов, С. Е. Досрочное прекращение лечения в противотуберкулезных стационарах / С. Е. Борисов, Е. М. Белиловский, Ф. Кук, Ш. Шайневич // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 6. – С. 17–25.
2. Пьянзова, Т. В. Влияние информационно-образовательной работы с впервые выявленными больными туберкулезом на эффективность лечения / Т. В. Пьянзова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 10. – С. 32–36.
3. Роль и место фторхинолонов в лечении больных туберкулезом : рабочее совещание ведущих фтизиатров России (г. Москва, 20–22 сентября 2007 г.) // Туберкулез и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 6. – С. 38–43.
4. Скорняков, С. Н. Прогноз эффективности основного курса химиотерапии туберкулеза органов дыхания / С. Н. Скорняков, Е. А. Егоров, В. А. Соколов // Мат-лы XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (г. Санкт-Петербург, 10–13 октября 2003 г.) / сост. Н. Н. Аличинский. – СПб. : Мастер печати, 2003. – С. 281.
5. Стрельцова, Е. Н. Прогнозирование развития лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Е. Н. Стрельцова, Н. А. Степанова. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2012. – 39 с.
6. Стрельцова, Е. Н. Пат. 2434582 Рос. Федерация, МПК А 61 В 10/00 Способ прогнозирования развития лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / Е. Н. Стрельцова, Н. А. Степанова, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО АГМА МЗ РФ. – № 2010127135/14; заявл. 01.07.2010; опубл. 27.11.11. Бюл. № 33.
7. Сухова, Е. В. «Фтиза-школа» – система комплексного воздействия на больного туберкулезом / Е. В. Сухова // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 12. – С. 35–40.
8. Шилова, М. В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе / М. В. Шилова // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 3. – С. 3–11.

Стрельцова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Степанова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры туберкулеза, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 49-71-28, e-mail: stepaniida@ya.ru.

Курамшин Дамир Абдуллаевич, заведующий стационаром № 1 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», 414004, г. Астрахань, ул. Еричная, д. 2, т. (8512) 49-71-65, e-mail: guzoptd@mail.ru.

Вирина Елена Борисовна, заведующая отделением терапии туберкулеза легких, № 3 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», 414004, г. Астрахань, ул. Еричная, д. 2, т. (8512) 35-80-23, e-mail: guzoptd@mail.ru.

А.А. Сувернева, О.Б. Мамиев**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ:
ДИНАМИКА, СТРУКТУРА, ТЕНДЕНЦИИ, ПРИЧИНЫ**

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Представлены результаты анализа динамики и структуры перинатальной смертности в г. Астрахани за 2001–2010 гг., определены факторы риска антенатальных и интранатальных потерь. Мертворождаемость и антенатальная смертность в структуре перинатальных потерь выросли. Увеличилась доля внутриутробной инфекции в структуре причин перинатальной смертности и мертворождаемости. Ведущая причина антенатальной и интранатальной гибели плода – плацентарная недостаточность инфекционного генеза.

Ключевые слова: перинатальная смертность, антенатальная гибель плода, интранатальная гибель плода, плацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция.

A.A. Suverneva, O.B. Mamiev**THE PERINATAL MORTALITY: DYNAMICS, STRUCTURE, TENDENCIES, CAUSES**

The results of analysis of dynamics and structure of perinatal mortality in the city Astrakhan for 2001–2010, identified risk factors antenatal and intranatal losses are presented. The frequency of stillbirth-rate and antenatal death increased in the structure of perinatal mortality. The share of intrauterine infection increased in the structure of causes of perinatal losses. The main cause of antenatal and intranatal fetal death was placental insufficiency of infectious genesis.

Key words: perinatal mortality, antenatal death of a fetus, intranatal death of a fetus, placental insufficiency, intrauterine infection.

Введение. Несмотря на определенную тенденцию к снижению в РФ показателей перинатальной смертности (ПС) (с 12,8 ‰ в 2001 г. до 7,4 ‰ в 2010 г.) и мертворождаемости (с 6,72 ‰ в 2001 г. до 4,7 ‰ в 2010 г.), их уровень в 3 раза выше, чем в экономически развитых странах [2, 3]. В последние 10 лет в 2 раза увеличилась мертворождаемость доношенных детей. Доля антенатально погибших плодов в структуре ПС растет, достигнув к 2010 г. 84,3 % среди всех мертворожденных [4]. Доля инфекционного фактора в структуре причин ПС достигла в 2010 г. 65,6 %. В 71 % наблюдений основной причиной антенатальной гибели плода является хроническая плацентарная недостаточность (ПН) инфекционного генеза [1, 5]. В связи с тенденцией к депопуляции населения современной России оптимизация демографических процессов стала наиважнейшей медицинской и социальной проблемой государства.

Цель: изучить динамику, структуру и основные тенденции перинатальных потерь в г. Астрахани за 2001–2010 гг., определить факторы риска антенатальных и интранатальных потерь.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ годовых отчетов по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам ГБУЗ АО «Клинический родильный дом» г. Астрахани за 2001–2010 гг. (уч. форма № 32), а также сплошное ретроспективное исследование 101 истории родов пациенток с антенатальной и 50 историй родов с интранатальной гибелью плода (уч. форма № 096/у), 151 заключения гистологических исследований последов (№ 014/у), 151 медицинского свидетельства о перинатальной смерти (уч. форма № 106-2/у-98, № 106/-2/у-08).

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что в г. Астрахани ПС снизилась с 18,2 ‰ в 2001 г. до 7,4 ‰ в 2010 г. На 6,1 ‰ уменьшился уровень ранней неонатальной смертности (РНС). При снижении мертворождаемости (с 8,9 ‰ в 2001 г. до 4,3 ‰ в 2010 г.) ее доля в структуре перинатальных потерь возросла, достигнув в 2010 г. 72 %. Несмотря на снижение антенатальных потерь с 9,3 ‰ в 2001 г. до 4,1 ‰ в 2010 г., отмечается неблагоприятная тенденция их роста в структуре ПС (с 45 % в 2001 г. до 58 % в 2010 г.) и мертворождаемости (с 81 % в 2001 г. до 96 % в 2010 г.). Динамика интранатальной гибели плода характеризуется значительными колебаниями показателя. Доля внутриутробной инфекции в структуре причин перинатальных потерь достигла к 2010 г. 62 %, а в

структуре причин мертворождаемости возросла за анализируемый период с 32 до 63 %. За 10 лет доля доношенных детей среди мертворожденных увеличилась на 42 % и составила 48,6 % в 2010 г.

Анализ факторов риска антенатальных (1 группа) и интранатальных (2 группа) потерь показал: 1/3 беременных в обеих группах не находилась на диспансерном наблюдении по беременности, более половины обследуемых из 1 группы не состояли в браке, тогда как во 2 группе в 59,5 % случаев (у 29 пациенток) брак был зарегистрирован ($p < 0,05$). Курящих среди обследованных из 1 группы было 35 (35 %) женщин, из 2 группы – 13 (26 %) пациенток; употребляющих наркотики из 1 группы – 5 (5 %) пациенток, из 2 группы – 1 (2,6 %) пациентка, алкоголь – 2 (2 %) беременных и 4 (8 %) беременных, соответственно. Раннее начало половой жизни было выявлено у 45 женщин (45 %) из 1 группы и у 25 (50 %) женщин из 2 группы. У 35 (35 %) пациенток из 1 группы и 22 (44 %) пациенток из 2 группы наблюдались в анамнезе 2 и более искусственных аборта, а самопроизвольные выкидыши в 1 группе встречались в 2 раза чаще ($p < 0,01$). У каждой третьей пациентки обеих групп диагностированы заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистая патология. В 56 % наблюдений (56 женщин) беременность в 1 группе протекала на фоне анемии, в том числе у 23 (23 %) пациенток выявлена анемия 2 и 3 степени, во 2 же группе была диагностирована только анемия 1 степени – 18 (36 %) пациенток ($p < 0,01$). У 44 (44 %) женщин в 1 группе и 15 (30 %) пациенток во 2 группе гестационный период сопровождался ОРВИ, у 26 (26 %) и 14 (29 %) пациенток, соответственно, пиелонефритом. У 58 (58 %) женщин из 1 группы и 23 (46 %) женщин из 2 группы беременность осложнилась гестозами, у 24 % (24 и 12 человек, соответственно) в обеих группах – угрозой прерывания, у 28 % (28 женщин) и 13,5 % (7 женщин) – маловодием, у 19 % (19 женщин) и 38 % (19 женщин) – многоводием, соответственно ($p < 0,05$). В 72 % наблюдений (у 72 пациенток) в 1 группе и в 62 % (у 31 пациентки) во 2 группе имели место воспалительные заболевания гениталий: кольпит (79 % – в 1 группе и 67 % – во 2 группе), хронический аднексит (24 % в обеих группах), бактериальный вагиноз (14 и 5 %, соответственно), хламидиоз (12 и 5,4 %, соответственно). У 73 % (73 женщины) из 1 группы и у 54 % (27 пациенток) из 2 группы беременность протекала с явлениями хронической ПН преимущественно на фоне воспалительных изменений в плаценте. При гистологическом исследовании последа первой и второй групп выявлены: базальный децидуит (65 и 45 %, соответственно), продуктивный виллузит (47 и 44 %, соответственно), фибринозно-десквамативный интервиллузит (50 и 40 %, соответственно), плацентарный хорионит (30 и 35 %, соответственно).

В 71 % наблюдений (у 71 пациентки) антенатальной и 48 % (у 24 пациенток) интранатальной гибели плода основной причиной явилась ПН инфекционного генеза, сопровождающаяся преимущественно воспалительными изменениями в плаценте. Среди ведущих причин интранатальной гибели, кроме декомпенсации хронической ПН инфекционного генеза в родах (48 %), выявлены также преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (20 %), врожденные пороки развития плода (16 %).

Заключение. Динамика показателей ПС позитивна, относительно низкие показатели интранатальной мертворождаемости достигнуты при внедрении в акушерскую практику мониторингового контроля в родах, расширении показаний к кесареву сечению в интересах плода. Однако неблагоприятные изменения структуры ПС и мертворождаемости, увеличение доли доношенных мертворожденных, рост влияния на частоту ПС инфекционного фактора снижают резерв рождаемости и определяют поиск путей решения проблемы, диктуют необходимость проведения рациональной прегравидарной подготовки, тщательного бактериологического и вирусологического обследования беременных на наличие инфекции, идентификации возбудителя и проведения адекватной патогенетической терапии. А главное – решение данной проблемы требует разработки высокодифференцированной многофакторной системы прогнозирования перинатальных исходов, необходимость создания которой особенно убедительно подчеркивает тот факт, что в структуре материнских причин ПС и мертворождаемости в РФ рубрика «причина не установлена» занимает с 2005 г. второе ранговое место, а в структуре материнских причин РНС – первое [4].

Список литературы

1. Бубнова, Н. И. Репродуктивные потери при декомпенсированной плацентарной недостаточности, вызванной инфекцией / Н. И. Бубнова, В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 55–58.
2. Демографический ежегодник России 2010. Федеральная служба государственной статистики. – М. : Росстат, 2010. – 525 с.

3. Кулаков, В. Н. Репродуктивное здоровье в Российской Федерации / В. Н. Кулаков, О. Г. Фролова // Народонаселение, Демоскоп Weekly. Электронная версия бюллетеня «Население и общество». – 2004. – № 3. – Режим доступа : <http://www.demoscope.ru/weekly/2006/0241/analit02.php>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.10.2012.

4. Стародубов, В. И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России / В. И. Стародубов, Л. П. Суханова, Ю. Г. Сыченков // Социальные аспекты здоровья населения : электронный научный журнал. – 2011. – № 6. – Режим доступа : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/lang,ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 13.10.2012.

5. Туманова, В. А. Медико-социальные аспекты профилактики антенатальных потерь : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Туманова. – М., 2005. – 38 с.

Сувернева Алевтина Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 26-01-39, e-mail: alya.suverneva@mail.ru.

Мамиев Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, тел.: (8512) 52-41-43, ул. Бакинская, д. 121, e-mail: mamievob@rambler.ru.

И.З. Китиашвили^{1,2}, Н.В. Костенко¹, Р.Р. Мухамеджанов²

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань

Методом рандомизации исследование произведено у 67 пациентов с острым панкреатитом. I группа – 33 пациента, которым проводилась нутритивная поддержка через 48 часов после оперативного вмешательства; II группа – 34 пациента, которым введение нутрицевтиков осуществлялось интраоперационно. Изучали динамику соматометрических и лабораторных методов исследования (показатели клинического, биохимического и электролитного состава сыворотки крови). У пациентов, которые помимо основной комплексной терапии получали интраоперационную нутритивную поддержку, снижение соматометрических, гематологических, биохимических и электролитных показателей было менее значительным, чем у пациентов I группы.

Ключевые слова: острый панкреатит, ранняя нутритивная поддержка, клинико-лабораторный мониторинг.

I.Z. Kitiashvili, N.V. Kostenko, R.R. Muhamedzhanov

THE CONTEMPORARY ISSUES OF NUTRITIONAL THERAPY STATUS OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

By randomized study there were the observation of the performed 67 patients with acute pancreatitis. Group of I – 33 patients received nutritional support within 48 hours after surgery; II – 34 patients had the introduction of nutraceuticals intraoperatively. There were studied the dynamics of Somatometric and laboratory methods (clinical parameters, biochemical and electrolyte composition of the blood serum). In patients who, had in addition to the main complex therapy intraoperative nutrition support, the reduce of somatometric, hematological, biochemical and electrolyte performance was less significant than that of patients in group I.

Key words: acute pancreatitis, nutritional support, clinical and laboratory monitoring.

Введение. Комплексная интенсивная терапия острого панкреатита с высокими показателями летальности остается одной из сложных задач современной медицины [1, 3, 5]. Основные принципы интенсивной терапии, целью которой является уменьшение и предотвращение развития гнойных осложнений, включают в себя: подавление активности поджелудочной железы, антибактериальную терапию, нутритивную поддержку, адекватное хирургическое лечение [1, 2, 4].

Цель: улучшить качество лечения путем разработки способа проведения интраоперационной нутритивной поддержки в комплексе лечения острого панкреатита.

Материалы и методы исследования. Исследования произведены методом рандомизации у 67 пациентов в хирургическом отделении клинической больницы НУЗ «Медико-санитарная часть» (г. Астрахань) с диагнозом острый панкреатит со строгими показаниями к хирургическому лечению (неэффективность консервативной терапии, ферментативный перитонит, установленный на основании ультразвуковых исследований и компьютерной томографии брюшной полости, нарастание симптомов системного воспалительного ответа). Возраст пациентов составил 48–72 лет (в среднем $59,3 \pm 2,9$ лет). В экстренном порядке им выполнялась лапароскопическая санация и дренирование сальниковой сумки, холецистостомия. В зависимости от варианта лечебной тактики пациенты были разделены на две группы: I группа – 33 пациента, которым проводились основные принципы патогенетической терапии с включением нутритивной поддержки в послеоперационном периоде через 2 суток (48 часов) после оперативного вмешательства, и II группа – 34 пациента, которым на фоне основной патогенетической и симптоматической терапии проводилось ранее (интраоперационное) введение нутрицевтиков. На этапе дренирования сальниковой сумки и перед выполнением холецистостомии для энтерального питания в желудок пациента под контролем фиброгастроудоденоскопии интраназально

вводили тонкий зонд. Интраоперационное питание осуществляли введением жидкого стерильного клинического питания «Диазон» (Нидерланды), в том числе «Нутризон Эдванст Диазон» (Нидерланды), со скоростью 30 мл/ч в количестве 450–500 мл в 1 сутки послеоперационного периода, на 2 сутки послеоперационного периода со скоростью 30 мл/ч в количестве 450–500 мл, на 3 сутки – 45–60 мл/ч в количестве 700–750 мл, на 4 и 5 сутки – 80–90 мл/ч в количестве 950–1000 мл, с 6 по 9 сутки – 125–150 мл/ч в количестве 1500–2000 мл, на 10 день после операции удаляли зонд энтерального питания и переходили на сипинговый тип питания, в процессе которого пациенты принимали «Суппортан напиток» (Германия) либо «Нутридринк» (Нидерланды) в количестве 200 мл 3–4 раза в сутки до полного восстановления трофологического статуса. Изучали динамику соматометрических показателей и результатов лабораторных методов исследования (основные показатели клинического, биохимического и электролитного состава сыворотки крови) при поступлении, на 5 и 9 сутки после оперативного вмешательства.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica (Stat Soft Inc., USA) и Microsoft Excel. Оценка средних значений дана в виде среднего арифметического $M \pm m$, где m – ошибка среднего значения. Достоверность различия средних величин оценивалась с помощью критерия Стьюдента (t). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У пациентов I группы на фоне острого панкреатита постепенно развивались трофологические нарушения в виде изменения соматометрических показателей и результатов лабораторного анализа. Было установлено, что пациенты исследуемой II группы тоже имели исходно сниженные клиничко-лабораторные данные. Цифровые показатели соматометрических нарушений были представлены уменьшением показателей окружности мышц плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом (табл. 1).

Следует отметить, что в ходе лечения у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдалось снижение соматометрических показателей. Однако у пациентов, получавших помимо базисной терапии периоперационную энтеральную поддержку, снижение этих показателей было менее значительным, чем у пациентов I группы (табл. 1).

Таблица 1

Динамика нутритивной недостаточности по основным соматометрическим показателям

Показатели	Норма	Степень и этапы нутритивной недостаточности			
		I группа		II группа	
		При поступлении	На 9 сутки	При поступлении	На 9 сутки
Окружность плеча, см:	29,0–26,0	26,17 ± 0,35	22,7 ± 0,64	26,84 ± 0,28	26,02 ± 0,13
Толщина кожно-жировой складки над трицепсом, мм	1,15–9,5	1,10 ± 0,03	1,05 ± 0,06	1,12 ± 0,05	1,14 ± 0,07

При поступлении и на 9 сутки послеоперационного периода у всех пациентов определяли процент потери массы тела от ее исходной величины. Изучаемый показатель у пациентов I и II групп существенно различался. Если в I группе более половины пациентов потеряли менее 10 % от исходной массы тела, то во II группе потери были значительно меньше. В то же время количество пациентов с потерей массы тела от 5 до 10 % в I группе было существенно большим – 25 (75 %) пациентов против 16 (47 %) пациентов II группы. У пациентов, которые помимо основной комплексной терапии получали интраоперационную нутриционную поддержку (II группа), снижение соматометрических показателей было менее значительным, чем у пациентов I группы (табл. 1).

Динамика показателей лабораторного исследования. На 9 сутки у пациентов I группы гематологические показатели имели достоверно отрицательную динамику: количество эритроцитов уменьшилось на 7,04 %, уровень гемоглобина – на 5,26 % и показатель гематокрита снизился на 5,58 % ($p < 0,05$). А на 9 сутки во II группе наблюдалось достоверное увеличение по сравнению с исходным уровнем количества эритроцитов на 4,73 %, содержания гемоглобина на 6,16 % и показателя гематокрита на 4,72 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, послеоперационная динамика количества лейкоцитов крови наиболее отчетливо и достоверно различается в группах на 9 сутки: у пациентов, получивших нутриционную поддержку, показатели лейкоцитов находились на 40,21 % ниже исходного показателя ($p < 0,05$), а в I группе отмечалось снижение лейкоцитов на 23,33 % от исходного уровня ($p < 0,05$).

В I группе сравнения на 5 сутки уровень общего белка достоверно снизился на 29,3 % ($p > 0,05$), а на 9 сутки он достоверно уменьшился по сравнению с исходными данными на 20 %, но

увеличился на 12,3 % по сравнению с 5 сутками ($p < 0,05$). Количество общего белка плазмы крови у пациентов II группы на 5 сутки увеличилось на 7,4 % ($p > 0,05$), к 9 суткам оно достоверно повысилось на 11,9 % по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика гематологических, биохимических и электролитных показателей сыворотки крови

Показатель	Этапы исследования					
	До операции		5 сутки после операции		9 сутки после операции	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Эритроциты, ($\times 10^{12}/л$)	4,26 $\pm$ 0,11	4,22 $\pm$ 0,07	4,05 $\pm$ 0,07	4,08 $\pm$ 0,06	3,96 $\pm$ 0,09*	4,42 $\pm$ 0,07*
Гемоглобин, (г/л)	150,24 $\pm$ 2,56	128,71 $\pm$ 2,15	124,7 $\pm$ 1,94	124,37 $\pm$ 1,83	123,38 $\pm$ 2,01*	136,65 $\pm$ 2,32*
Гематокрит, (%)	49,7 $\pm$ 0,82	48,23 $\pm$ 0,61	44,1 $\pm$ 0,80	40,64 $\pm$ 0,59	40,2 $\pm$ 0,81*	43,18 $\pm$ 0,64*
Лейкоциты, ($\times 10^9/л$)	21,72 $\pm$ 0,83	21,15 $\pm$ 1,07	18,8 $\pm$ 0,98	13,47 $\pm$ 0,76	12,22 $\pm$ 0,54*	11,05 $\pm$ 0,76*
Общий белок, (г/л)	72,34 $\pm$ 2,68	58,04 $\pm$ 3,16	51,12 $\pm$ 2,07	62,39 $\pm$ 2,05	57,41 $\pm$ 3,12*	64,95 $\pm$ 4,07*
Альбумин, (г/л)	37,93 $\pm$ 0,99	29,91 $\pm$ 0,85	29,08 $\pm$ 0,95	34,21 $\pm$ 0,67	28,31 $\pm$ 0,98*	37,95 $\pm$ 1,10*
Мочевина, ммоль/л	13,56 $\pm$ 0,29	11,48 $\pm$ 0,30	14,73 $\pm$ 0,33	12,12 $\pm$ 0,27	11,74 $\pm$ 0,24*	8,18 $\pm$ 0,26*
Креатинин, (мкмоль/л)	231,02 $\pm$ 0,07	201,07 $\pm$ 0,09	240,07 $\pm$ 0,02	221,14 $\pm$ 0,08	183,77 $\pm$ 0,03*	158,79 $\pm$ 0,09*
Амилаза, (Ед/л)	2134 $\pm$ 5,17	2014 $\pm$ 6,32	700 $\pm$ 5,31*	500 $\pm$ 7,12	312 $\pm$ 3,87*	215 $\pm$ 5,13
АсАТ, (Ед/л)	92,64 $\pm$ 8,6	98,31 $\pm$ 8,7	82,74 $\pm$ 10,2	80,49 $\pm$ 10,52	53,52 $\pm$ 2,1*	46,17 $\pm$ 3,2*
АлАТ, (Ед/л)	98,36 $\pm$ 4,17	101,58 $\pm$ 7,26	81,78 $\pm$ 5,61	114,31 $\pm$ 8,19	54,15 $\pm$ 2,1*	56,12 $\pm$ 3,10*
Na ⁺ , ммоль/л	151,8 $\pm$ 3,07	149,76 $\pm$ 3,63	136,21 $\pm$ 2,93	144,92 $\pm$ 2,58	139,34 $\pm$ 2,98	138,15 $\pm$ 3,71
K ⁺ , ммоль/л	4,06 $\pm$ 0,37	4,85 $\pm$ 0,14	3,84 $\pm$ 0,28	3,78 $\pm$ 0,11	3,92 $\pm$ 0,24	3,91 $\pm$ 0,16
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,12 $\pm$ 0,01	1,09 $\pm$ 0,01	0,98 $\pm$ 0,05*	1,93 $\pm$ 0,05	1,02 $\pm$ 0,03*	1,15 $\pm$ 0,02

Примечание: – $p < 0,05$ – по сравнению с уровнем до операции

Как видно из таблицы 2, в I группе уровень альбумина плазмы на 5 сутки был на 4,87 % ниже исходного показателя ($p > 0,05$), к 9 суткам происходило его достоверное снижение на 9,54 % по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$). Уровень альбумина в плазме крови у исследуемых пациентов II группы к 5 суткам недостоверно увеличился на 4,74 % ($p > 0,05$), к 9 суткам он достоверно увеличился на 11,25 % по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$).

В динамике показателей азотистого баланса наблюдались следующие изменения: в I группе уровень мочевины к 5 суткам недостоверно повышался на 4,24 %, а во II группе – на 1,87 % ($p > 0,05$). К 9 суткам послеоперационного периода показатель мочевины во II группе достоверно снижался на 21,39 % по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$), в I группе также отмечалось достоверное его уменьшение ($p < 0,05$) (табл. 2). У пациентов I группы к 5 суткам креатинин недостоверно увеличивался на 4,9 % ($p > 0,05$), на 9 суткам он достоверно снижался на 21,51 % по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Показатель креатинина во II группе к 5 суткам недостоверно повышался на 6,54 % ($p > 0,05$), на 9 сутки наблюдалось его достоверное уменьшение на 38,16 % от исходного значения ($p < 0,05$).

В динамике показателей амилазы сыворотки крови наблюдались следующие изменения: в I группе уровень амилазы к 5 суткам достоверно снизился на 67, 2 %, а во II группе – на 75 % по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$). К 9 суткам послеоперационного периода этот показатель в I группе достоверно снизился на 78 % по сравнению с исходным значением ($p > 0,05$), а во II группе также отмечалось достоверное его уменьшение на 89 % ниже уровня до операции ($p < 0,05$) (табл. 2).

Для выявления повреждающего действия эндотоксикоза у пациентов с острым панкреатитом определяли активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). У исследуемых пациентов II группы установили следующее: уровень АсАТ на 5 сутки был на 18,2 % ниже исходного ($p > 0,05$), а к 9 суткам уровень АсАТ находился на 45 % ниже от исходных величин ($p > 0,05$). У пациентов I группы к 5 суткам происходило недостоверное снижение показателя на 11,6 % ($p < 0,05$), к 9 суткам достоверное понижение на 33,2 % по сравнению с исходным уровнем, не достигающее пределов физиологической нормы ($p < 0,05$).

Аналогичные результаты были получены при исследовании АлАТ: во II группе к 5 суткам показатель недостоверно повышался на 17,1 % ($p > 0,05$), к 9 суткам достоверно уменьшался и находился ниже на 44 % по сравнению с исходным показателем ($p > 0,05$). У пациентов I группы к 5 суткам показатель недостоверно уменьшился на 16,4% ($p < 0,05$), к 9 суткам продолжал достоверно уменьшаться на 19,4 % ($p < 0,05$).

Повышение активности трансаминаз и их достоверное снижение четко коррелировали с тяжестью течения острого панкреатита у исследуемых групп пациентов. Проанализировав динамику изменения показателей АсАТ и АлАТ у пациентов на фоне периоперационной иммуностимулирующей терапии и нутритивной поддержки, можно отметить значительный регресс повышенного уровня

трансаминаз (табл. 2).

Мониторинг уровня Na^+ в сыворотке крови в послеоперационном периоде: у пациентов I группы на 5 сутки отмечалось его снижение на 8,5 %, к 9 суткам содержание Na^+ практически не изменилось и оставалось на прежнем уровне ($p < 0,05$). А у пациентов II группы этот же показатель имел следующую динамику: на 5 сутки снизился на 6,2 %, на 9 сутки – на 10,5 % от исходного показателя ($p < 0,05$) (табл. 2).

Снижение уровня калия сыворотки крови еще больше выражалось при паралитическом парезе кишечника. В частности, уровень K^+ у пациентов I группы на 5 сутки снизился на 16 %, на 9 сутки отмечен его прирост на 3,4 % ($p < 0,05$). У 9 % пациентов I группы изменения концентрации калия сыворотки крови приводили к нарушениям сердечной деятельности, часто проявляющейся на ЭКГ снижением сегмента ST и зубца T. На фоне коррекции гипокалемии у пациентов отмечена положительная клиническая динамика.

У пациентов II группы содержание K^+ в сыворотке крови имело следующую динамику: на 5 сутки снижение на 18 %, к 9 суткам – недостоверный прирост на 3 % по сравнению с 5 сутками и соответствовало величинам физиологической нормы ($p < 0,05$). У исследуемых пациентов I группы на всех этапах послеоперационного периода отмечалось снижение уровня кальция в сыворотке крови. К 5 и 9 суткам уровень ионизированного кальция находился ниже границы физиологической нормы. А у пациентов II группы содержание концентрации кальция на 5 сутки увеличилось на 77 %, к 9 суткам имело тенденцию к повышению на 18,3 % от исходного уровня.

Подводя итоги результатов клиничко-биохимических исследований у обследованных пациентов в зависимости от тактики ведения периоперационного периода, выявили закономерную динамику соматометрических, гематологических, биохимических показателей, а также электролитного баланса сыворотки крови, убедительно свидетельствующих об эффективности интраоперационной нутритивной поддержки пациентов с острым панкреатитом.

Выводы:

1. Применение интраоперационной энтеральной нутритивной поддержки в комплексе лечения позволяет значительно быстрее нормализовать основные соматометрические, гематологические, биохимические и электролитные показатели у пациентов с острым панкреатитом.
2. Адекватная интраоперационная коррекция дефицита нутритивного статуса значительно уменьшает выраженность синдрома системного воспалительного ответа.

Список литературы

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Классификация, диагностика, антимикробная терапия : российские национальные рекомендации / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М. : Литера, 2011. – 99 с.
2. Луфт, В. М. Клинические аспекты нутритивной поддержки больных в медицине : идеология, возможности, стандарты / В. М. Луфт, А. В. Луфт // Российский медицинский. – журнал. – 2009. – № 5. – С. 8–14.
3. Haney, J. C. Necrotizing pancreatitis : diagnosis and management / J. C. Haney, T. N. Pappas // Surg. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 87, № 6. – P. 1431–1446.
4. Ioannidis, O. Nutrition support in acute pancreatitis / O. Ioannidis, A. Lavrentieva, D. Botsios // JOP J. pancreas. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 375–390.
5. Levy, P. Autoimmune pancreatitis / P. Levy, P. Hammel, P. Ruszniewski // Presse Med. – 2007. – Vol. 36, № 12. – P. 1925–1934.

Китиашвили Иракли Зурабович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом общего ухода за больными, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; заведующий Службой экстренной медицинской помощи, НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, д. 5, тел.: 8-988-590-07-99, e-mail: kitiashvili@mail.ru.

Костенко Николай Владимирович, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-909-373-15-08, e-mail: kostenki@mail.ru.

Мухамеджанов Ренат Растямович, заведующий хирургическим отделением, НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, д. 5, тел.: 8-908-613-70-98, e-mail: redstreet13@yandex.ru.

А.А. Полунин¹, В.М. Мирошников¹, Л.П. Воронина¹, А.И. Полунин²

**СОСТОЯНИЕ БАЗАЛЬНОГО КРОВОТОКА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЗАСТОЙНЫМ И БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ**

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», г. Астрахань

Для оценки базального кровотока больных хроническим застойным и бактериальным простатитом был использован метод лазерной доплеровской флоуметрии. Было обследовано 90 мужчин с обострением хронического простатита застойного и бактериального генеза и 30 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста. Результаты исследования позволили объективно оценить степень и характер функциональных сдвигов в микроциркуляторном русле по данным базального кровотока с помощью лазерной доплеровской флоуметрии у больных с хроническим простатитом, а также дифференцировать микроциркуляторные изменения в группах сравнения. Лазерную доплеровскую флоуметрию следует использовать для объективной оценки состояния капиллярного кровотока предстательной железы.

Ключевые слова: *предстательная железа, микроциркуляция, хронический застойный простатит, хронический бактериальный простатит.*

A.A. Polunin, V.M. Miroshnikov, L.P. Voronina, A.I. Polunin

**THE CONDITION OF BASAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CHRONIC
CONGESTIVE AND BACTERIAL PROSTATITIS**

To estimate the basal blood flow in patients with chronic congestive and bacterial prostatitis there were used the method of laser doppler flowmetry. 90 men were examined, who had the acuteness of chronic prostatitis of congestive and bacterial genesis and 30 practically healthy men of reproductive age. The results of investigation gave the possibility to estimate the degree and character of functional changes in the microcirculatory channel according to the data of basal blood flow with the help of laser doppler flowmetry in patients with chronic prostatitis and to differentiate microcirculatory changes in the groups of comparison. Laser doppler flowmetry should be used for objective value of condition of capillary blood flow in prostatic gland.

Key words: *prostatic gland, microcirculation, chronic congestive prostatitis, chronic bacterial prostatitis.*

Введение. Хронический простатит – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний мужчин. Недостаток достоверных сведений об этиологии болезни обуславливает неэффективность лечения антибиотиками, что способствует хронизации процесса, угнетению иммунной системы, развитию дисбактериоза, повышению частоты аллергических и побочных реакций [1, 4]. При хроническом простатите вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ (цитокины, лейкотриены и др.), воздействия фармпрепаратов, складываются условия для повреждения микрососудов [3]. В связи с этим становится очевидным, что оценка состояния микрососудистого русла у больных хроническим простатитом имеет важное клиническое значение.

Цель: изучить состояние базального кровотока у мужчин, страдающих хроническим простатитом бактериального и застойного генеза.

Материалы и методы исследования. Динамическое наблюдение и комплексное обследование больных хроническим простатитом осуществлялось в условиях ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница». Первую группу наблюдения составили 45 пациентов, поступивших на амбулаторное лечение с хроническим бактериальным простатитом. Во вторую группу вошли 45 больных хроническим застойным простатитом. Группу контроля составили 30 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста, проходивших диспансерное поликлиническое обследование и не предъявлявших каких-либо специфических жалоб. Возраст обследованных пациентов составил 34 [22; 43] года. Медиана длительности заболевания составила 12 [2; 34] лет.

Для исследования использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-02 (предприятие «Лазма», Россия) [2]. В качестве стандартной зоны исследования была взята точка проекции простаты на коже живота над лоном.

Статистическую обработку данных проводили при помощи статистической программы Statistica 7.0, (Stat Soft Inc., USA) Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: среднее значение, среднеквадратическое отклонение, ошибку среднеарифметической [5].

Результаты исследования и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ состояния базального кровотока в группах больных бактериальным и застойным хроническим простатитом, сопоставлены средние величины перфузии тканей кровью: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение (СКО) и коэффициент вариации (Kv), оценен индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

Таблица 1

Средние значения величины перфузии тканей кровью и индекс эффективности микроциркуляции у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом ($M \pm \sigma$)

Показатели	Соматически здоровые лица	Бактериальный хронический простатит	Застойный хронический простатит
До лечения			
ПМ, прф. ед.	$6,71 \pm 0,61$	$9,02 \pm 2,59$ $p^1 < 0,001$;	$7,70 \pm 1,44$ $p^1 > 0,05$; $p^2 < 0,01$
СКО, прф. ед.	$0,93 \pm 0,18$	$0,88 \pm 0,30$ $p^1 > 0,05$	$0,62 \pm 0,19$ $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,01$
Kv, %	$13,95 \pm 2,55$	$9,79 \pm 2,05$ $p^1 < 0,001$	$8,2 \pm 1,87$ $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,01$
ИЭМ	$2,08 \pm 0,29$	$1,65 \pm 0,31$ $p^1 < 0,01$	$1,34 \pm 0,17$ $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,05$
После лечения			
ПМ, прф. ед.	$6,71 \pm 0,61$	$7,09 \pm 1,04$ $p^1 > 0,05$; $p^3 < 0,001$	$7,73 \pm 1,28$ $p^1 > 0,05$; $p^2 > 0,05$; $p^3 > 0,05$
СКО, прф. ед.	$0,93 \pm 0,18$	$0,92 \pm 0,19$ $p^1 > 0,05$; $p^3 > 0,05$	$0,69 \pm 0,20$ $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,001$; $p^3 > 0,05$
Kv, %	$13,95 \pm 0,55$	$12,96 \pm 2,01$ $p^1 > 0,05$; $p^3 < 0,001$	$8,93 \pm 1,74$ $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,001$; $p^3 < 0,05$
ИЭМ	$2,08 \pm 0,29$	$2,01 \pm 0,25$ $p^1 > 0,05$; $p^3 < 0,001$	$1,61 \pm 0,29$ $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,001$; $p^3 < 0,05$

Примечание: p^1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p^2 – уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим застойным простатитом, p^3 – уровень статистической значимости различий с данными до лечения; прф. ед. – перфузионные единицы

Как видно из таблицы 1, у больных застойным хроническим простатитом ПМ составил $7,70 \pm 1,44$ прф. ед., что было статистически незначимо ($p > 0,05$) выше, чем в группе соматически здоровых лиц. В группе больных с бактериальным хроническим простатитом значение ПМ составило $9,02 \pm 2,59$ прф. ед., что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p^1 < 0,001$), так и по сравнению с группой больных застойным хроническим простатитом ($p^2 < 0,01$).

Таким образом, у пациентов с хроническим бактериальным и застойным простатитом базальный кровоток в микроциркуляторном русле характеризуется усилением средних значений перфузии. Однако в группе больных с хроническим бактериальным простатитом нарушения базального микроциркуляторного русле, связанные с активным воспалительным процессом.

Снижение значения флкса (СКО) в группе с застойным хроническим простатитом указывает на угнетение активных модулирующих механизмов микроциркуляторного русле, что может являться как причиной развития данной патологии, так и следствием застойных явлений в простате и малом тазу, приводящих к хронизации воспалительно-дегенеративных процессов и формированию порочных кругов, а

также затрудняющих лечение этих пациентов.

Показатель Kv у больных хроническим бактериальным простатитом был статистически значимо ($p < 0,001$) ниже по сравнению с группой соматически здоровых лиц, а у больных застойным хроническим простатитом был статистически значимо ниже относительно и группы соматически здоровых лиц ($p < 0,001$) и группы больных бактериальным хроническим простатитом ($p < 0,01$).

Таким образом, обнаружены изменения базального кровотока как при бактериальном, так и при застойном хроническом простатите. Однако в группе больных бактериальным простатитом четко прослеживалась тенденция к гиперемии в микроциркуляторном русле, свойственная воспалению в сочетании со снижением активных модулирующих механизмов, о чем свидетельствовало снижение Kv. В группе больных с застойным простатитом, напротив, значимой гиперемии в микроциркуляторном русле выявлено не было, а значения СКО и Kv были статистически значимо ниже, чем при бактериальном простатите. Этот факт свидетельствует об угнетении микрокровотока в малом тазу, в том числе и в тканях предстательной железы, при застойном хроническом простатите, что подтверждалось статистически значимо более низким уровнем ИЭМ в данной группе относительно группы соматически здоровых лиц ($p < 0,001$) и группы больных бактериальным простатитом ($p < 0,05$).

После проведенного лечения ИЭМ у больных с бактериальным хроническим простатитом статистически значимо ($p < 0,001$) повысился до $2,01 \pm 0,25$, приближаясь по своему значению к группе соматически здоровых мужчин ($p > 0,05$). В группе больных с застойным хроническим простатитом ИЭМ статистически значимо ($p < 0,05$) возрос по сравнению с данными до лечения, однако его значение оставалось статистически значимо ниже как по сравнению с группой больных бактериальным хроническим простатитом после лечения ($p < 0,001$), так и по сравнению с группой соматически здоровых лиц. В группе мужчин, страдающих бактериальным хроническим простатитом, ПМ после лечения достоверно ($p < 0,001$) снизился до $7,09 \pm 1,04$ прф. ед., достигнув уровня группы соматически здоровых мужчин ($p > 0,05$). Это является благоприятным прогностическим фактором, указывая на нивелирование процессов гиперемии в микроциркуляторном русле при ликвидации бактериального воспаления в предстательной железе. ПМ после лечения в группе больных с застойным хроническим простатитом оставался на прежнем уровне ($p > 0,05$ по сравнению с данными до лечения) и также не имел статистически значимых различий с группой соматически здоровых мужчин.

Уровень флакса (СКО) после лечения в группе больных хроническим бактериальным простатитом имел статистически незначимую ($p > 0,05$) тенденцию к повышению значения. В группе пациентов с хроническим застойным простатитом уровень флакса после лечения не изменился ($p > 0,05$).

Показатель Kv в обеих группах пациентов статистически значимо повышался после проведенного лечения ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). Однако в группе больных застойным простатитом значение Kv оставалось статистически значимо ниже и группы соматически здоровых лиц ($p < 0,001$), и группы больных бактериальным хроническим простатитом ($p < 0,001$). Такая динамика показателя Kv указывает на неполное восстановление активных регулирующих механизмов микрокровотока в малом тазу у больных застойным хроническим простатитом после лечения, что является критерием неблагоприятного прогноза относительно восстановления функции простаты.

Заключение. Результаты ЛДФ-исследования позволили объективно оценить степень и характер функциональных сдвигов в микроциркуляторном русле у больных хроническим простатитом застойного и бактериального характера. Выявлено, что у пациентов с бактериальным хроническим простатитом происходит усиление базального кровотока при снижении регуляторной активности микрососудов, что можно трактовать как своеобразную реакцию микрососудистого русла, возникающую при обострении хронического воспалительного процесса. При стихании воспаления после проведенного лечения восстанавливалась нормальная регуляторная активность микрососудов и физиологический объем перфузии тканей. У больных хроническим застойным простатитом в период обострения заболевания не отмечалось статистически значимого притока крови в микроциркуляторное русло малого таза, напротив, активно угнеталась микрососудистая активность. При стихании процесса наблюдалась торпидность в изучаемых показателях тканевой перфузии, что указывает на малообратимый характер выявленных изменений.

Список литературы

1. Гориловский, Л. М. Хронический простатит / Л. М. Гориловский, М. М. Доброхотов // Амбулаторная урология. – 2003. – № 4. – С. 42–44.

2. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
3. Кудрявцев, Ю. В. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите / Ю. В. Кудрявцев, А. М. Чумаков // Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита : мат-лы Всероссийской научно практической конференции (г. Курск, 26–27 апреля 2000 г.). – Курск : Маэстро-Принт, 2000. – С. 75–76.
4. Лоран, О. Б. Наше понимание проблемы хронического простатита / О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь, А. С. Сегал, С. О. Юдовский // Фарматека. – 2002. – № 10. – С. 69–76.
5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

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

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

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

Полунин Андрей Иванович, кандидат медицинских наук, врач поликлинического отделения, ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, д. 6, тел.: (8512) 25-45-65.

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 выходных данных следует 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 подрисовочными 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 7.1–2003. Библиография печатается через 1 интервал (шрифт Times New Roman 10, название «Список литературы» – шрифт Times New Roman, 11, жирный, по центру). В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например [1] или [2, 4, 22].

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев и др.; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева и др. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

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,
АГМА, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России выполняется
бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным
ресурсам ФИПС.

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2013

ТОМ 8

№ 3

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров

Литературное редактирование – И.В. Иванова

Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Подписан в печать – 10.10.2013

Уч. печ. л. – 8,4

Заказ № 3535

Тираж 500 экз. (Первый завод – 150 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе АГМА.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121