

АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 8
№ 4

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
№ 4

ASTRAKHAN – 2013

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2013

Том 8

№ 4

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. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор

Б.Т. КУРТУСУНОВ – доктор медицинских наук, доцент

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

А.Г. СЕРДЮКОВ – доктор медицинских наук, профессор

Д.Л. ТЕПЛАЫЙ – доктор биологических наук, профессор

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

Н.Н. ТРИЗНО – доктор медицинских наук, профессор

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук, доцент

А.А. ЮЩЕНКО – доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет

Т.М. АГАЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Азербайджан)

Ю.Т. АХТЕМИЙЧУК – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.Л. БАБАК – доктор медицинских наук (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС 77-26040 от 10 ноября 2006 г.

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

© Издательство «ГБОУ ВПО АГМА», 2013

Сайт <http://www.astmedj.ru>

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

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

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2013

Volume 8

№ 4

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. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)
B.S. BELOV – Doctor of Medical Sciences (Moscow)
D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)
V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)
S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)
N.N. KALADZE – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)
O.V. KALMIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Penza)
M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (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

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

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

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

В.А. Бондарев

Современное состояние проблемы хирургического лечения грыж и диастазов передней брюшной стенки..... 8

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

Н.Б. Страхова, Т.П. Белобородова, Е.В. Нелина, А.С. Айрапетова

Неврологические расстройства у пациентов, получающих гемодиализ..... 11

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Л.В. Лисых, А.А. Панов, Н.В. Горбунов

Патогенетические основы метаболического синдрома..... 18

И.И. Майсков, В.М. Попков, Б.И. Блюмберг, Г.Е. Бриль

Сравнительная оценка белков мочи как потенциальных маркеров в диагностике рака мочевого пузыря..... 21

В.С. Орлова, А.А. Должиков, И.В. Калашникова,

Ю.И. Набережнев, С.Ю. Шеховская

Современное понимание патогенетической роли инфекционных агентов экстрагенитальных биотопов в недонашивании беременности..... 27

Э.А. Петросян, О.А. Терещенко, А.А. Боташев, Ю.В. Помещик

Современные взгляды на роль натрия гипохлорита при лечении перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом..... 33

Е.С. Скворцова, Е.А. Бородулина, А.М. Осадчук

Эпидемиологические и патогенетические аспекты коморбидности язвенной болезни, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции..... 38

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.А. Алиева, Х.М. Галимзянов, А.В. Буркин, О.Н. Горева

Гендерные особенности метаболической активности нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С..... 44

Н.Н. Бабаева, В.В. Белопасов

Портрет сердца больных в острейшем периоде ишемического инсульта..... 50

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

И.А. Кудряшева, А.В. Кагин, В.Г. Сердюков

Влияние оксидативного стресса на микрососудистый эндотелий при бронхиальной астме..... 54

Г.Н. Горшунова, А.М. Девятаев, В.В. Валиуллин

Диабетические изменения сосудистого русла кожи: иммуногистохимическое исследование..... 57

А.В. Дедов, А.А. Панов

Сывороточные маркеры цитомегаловируса при остром коронарном синдроме и их клиническое значение..... 62

Ю.А. Дударева, Я.Н. Шойхет, В.А. Гурьева

Железодефицитная анемия во время беременности у второго поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия..... 67

О.В. Завьялова, Ю.М. Спиваковский, О.А. Лукина,

Н.Б. Захарова, Е.А. Сироткин, А.А. Свирина

Содержание оксида азота (нитритов) и пепсиногенов в сыворотке крови при хронических гастродуоденитах, ассоциированных с *Helicobacter pylori* у детей..... 70

С.Ф. Карпенко, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова, А.В. Красков

Возрастные аспекты клинических проявлений коксиеллеза в зависимости от проводимого лечения..... 74

Н.В. Коваленко, М.А. Чичкова Аритмогенная активность сердца при различных локализациях Q-инфаркта миокарда.....	76
И.С. Куликова, А.Х. Чернышева, Д.Ш. Дубина, Е.А. Дербенцева, А.И. Макурова Анализ эффективности различных схем антимикробной терапии у больных с внебольничной пневмонией на фоне хронической обструктивной болезни легких.....	80
Б.Н. Левитан, А.В. Астахин, Т.Р. Касьянова, О.А. Волошина Связь концентрации липополисахаридсвязывающего белка с основными типами портального кровотока при циррозе печени.....	83
Л.В. Логунова, И.В. Зубрильчев, О.В. Андрианова Динамика структурных преобразований предстательной и поджелудочной желез, а также изменение содержания неферментных катионных белков при некоторых эндокринопатиях.....	86
М.Г. Салий, Л.В. Ткаченко, И.Х. Якупова, В.К. Поляков Значение дефицита железа в формировании репродуктивных нарушений при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков.....	89
Т.Р. Стройкова, В.И. Григанов Длительность бронхиальной астмы у детей и маркеры эндотелиальной дисфункции.....	94

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

Н.В. Коваленко Проблемы раннего иммунологического прогнозирования жизнеугрожающих аритмий сердца у пациентов с Q-инфарктом миокарда.....	96
---	----

ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

А.З. Исамулаева, А.В. Спицына, Ф.В. Орлов, С.З. Шатуева, А.И. Исамулаева Основные приоритеты оптимизации оказания лечебно-профилактической помощи больным с заболеваниями пародонта.....	101
Х.И. Кудабаяева, Е.Ш. Базаргалиев, Г.К. Кошмаганбетова Анализ заболеваемости патологией щитовидной железы в Западном регионе Республики Казахстан.....	103
А.С. Нимгирова, А.Г. Сердюков, В.Г. Сердюков, А.А. Молдавская Анализ качества диагностики рака тела и шейки матки в Астраханской области.....	108
Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, В.Н. Плискин Туберкулез легких у мужчин Астраханской области.....	111

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Я.Н. Гарус, Р.М. Антошкиева Комплексное лечение хронического генерализованного катарального гингивита средней степени тяжести с применением микровиброакустического и инфракрасного воздействия звуковой частоты аппарата «Витафон-2» в сочетании с антиоксидантной защитой.....	117
О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов Референсные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области.....	122

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	126
--	-----

CONTENT

PROBLEM ARTICLES

V.A. Bondarev

The current state of the problem in surgical treatment of hernias and diastasis of the anterior abdominal wall.....8

I.V. Kladova, V.N. Kivva, I.V. Chernikova, D.Sh. Dubina, N.B. Strahova, T.P. Beloborodova, E.V. Nelina, A.S. Ayrapetova

The neurological disorders in patients with hemodialysis.....11

SCIENTIFIC REVIEWS

L.V. Lisyikh, A.A. Panov, N.V. Gorbunov

The pathogenetic basis of metabolic syndrome.....18

I.I. Mayskov, V.M. Popkov, B.I. Blumberg, G.E. Brill

The comparative value of proteins in the urine as potential markers in diagnostics of urinary bladder cancer.....21

V.S. Orlova, A.A. Dolzhikov, I.V. Kalashnikova, Yu.I. Naberezhnev, S.Yu. Shekhovskaya

The modern understanding of the pathogenic role of infectious agents of periodontal biotopes in the prematurity.....27

E.A. Petrosyan, O.A. Tereshchenko, A.A. Botashev, Yu.V. Pomeschchik

The contemporary views on the role of sodium hypochlorite in the treatment of peritonitis complicated by the abdominal sepsis.....33

E.S. Skvortsova, E.A. Borodulina, A.M. Osadchuk

The epidemiologic and comorbidity pathogenetic aspects of ulcers, pulmonary tuberculosis and HIV-infection.....38

ORIGINAL INVESTIGATIONS

A.A. Alieva, H.M. Galimzyanov, A.V. Burkin, O.N. Goreva

The gender features of metabolic activity of blood neutrophils in patients with chronic viral hepatitis C.....44

N.N. Babaeva V.V. Belopasov

The portrait of the heart in patients with the acutest period of ischemic stroke.....50

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

I.A. Kudryasheva, A.V. Kagin, V.G. Serdyukov

The influence of oxidative stress on endothelium of microvessels at bronchial asthma.....54

G.N. Gorshunova, A.M. Devyataev, V.V. Valiullin

The diabetic changes of the skin vascular channel: immunohistochemical study.....57

A.V. Dedov, A.A. Panov

The serum cytomegalovirus markers in acute coronary syndrome and their clinical value.....62

Yu.A. Dudareva, Ya.N. Shoikhet, V.A. Gurjeva

The iron deficiency anemia during pregnancy at two generations of the descendants having been in the radiation exposure.....67

O.V. Zavyalova, Yu.M. Spivakovsky, O.A. Lukina,

N.B. Zaharova, E.A. Sirotkin, A.A. Svirina

The content of nitrogen oxides (nitrites) and pepsinogen in blood serum in chronic gastroduodenitis associated with Helicobacter pylori in children.....70

S.F. Karpenko, H.M. Galimzyanov, N.B. Kasimova, A.V. Kraskov

The age aspects of the clinical manifestations of Q fever in connection with proper treatment.....74

N.V. Kovalenko, M.A. Chichkova The arrhythmogenic activity of the heart in different location of Q-myocardial infarction.....	76
I.S. Kulikova, A.C. Chernysheva, D.Sh. Dubina, E.A. Derbentseva, A.I. Makerova Analysis of effectiveness of different schemes of antimicrobial therapy in patients with community-acquired pneumonia on the basis of chronic obstructive pulmonary disease.....	80
B.N. Levitan, A.V. Astakhin, T.R. Kasyanova, O.A. Voloshina The significance of the proteinconnecting lipopolysaccharide with the main types of portal blood flow in liver cirrhosis.....	83
L.V. Logunova, I.V. Zubrilchev, O.V. Andrianova The dynamics of structural changes in the prostate gland and pancreas and change in content of non-enzymatic cationic proteins in some endocrinopathy.....	86
M.G. Saliy, L.V. Tkachenko, I.H. Yakupova, V.K. Polyakov The significance of iron deficiency in the formation of the reproductive disorders in dysfunction of hypothalamic puberty in adolescent girls.....	89
T.R. Stroykova, V.I. Griganov The longevity of bronchial asthma in children and markers of endothelial dysfunction.....	94

ACHIEVEMENTS OF SCIENCE TO PRACTICE

N.V. Kovalenko The immunological problems of early prediction of life-threatening heart arrhythmia in patients with Q-myocardial infarction.....	96
---	----

HEALTH PROTECTION ORGANIZATION

A.Z. Isamulaeva, A.V. Spitsina, F.V. Orlov, S.Z. Shatueva, A.I. Isamulaeva The main advantages in optimization of curative-prophylactic aid to patients with paradontitis.....	101
Kh.I. Kudabaeva, E.Sh. Bazargaliev, G.K. Koshmaganbetova The analysis of pathology incidence with thyroid gland in the Western region of the Kazakhstan Republic.....	103
A.S. Nimgirova, A.G. Serdyukov, V.G. Serdyukov, A.A. Moldavskaya The analysis of the quality of the diagnosis of cancer of the body and cervix in the Astrakhan region.....	108
L.G. Tarasova, E.N. Strelysova, V.N. Pliskin Pulmonary tuberculosis in men of the Astrakhanian region.....	111

AID TO PRACTICAL DOCTOR

Ya.N. Garus, R.M. Antoshkueva The comprehensive treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis of moderate level using microvibroacoustic and ultraviolet action of sonic frequency device «Vitafon-2» in combination with antioxidant protection.....	117
O.V. Petrova, O.B. Gordeeva, S.A. Shashin, D.G. Tarasov The reference values of activated in blood coagulation time and fibrinogen in children of the Astrakhanian region.....	122

THE RULES OF ARTICLES` FORMATION	126
---	-----

В.А. Бондарев

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГРЫЖ И ДИАСТАЗОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Представлены данные по патогенезу и современным аспектам хирургического лечения грыж и диастазов передней брюшной стенки, проведен краткий исторический анализ. Дана сравнительная оценка различных методов герниопластики, определены ключевые направления развития герниологии.

Ключевые слова: грыжа, регенерация, способ пластики, герниология.

V.A. Bondarev

THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM IN SURGICAL TREATMENT OF HERNIAS AND DIASTASIS OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL

The data on the pathogenesis, modern aspects of surgical treatment of hernia and diastasis of the anterior abdominal wall are given. The brief historical analysis of the treatment of hernia and diastasis of the anterior abdominal wall was made. The comparative evaluation of different methods of hernioplasty, identified key areas of development of herniology are represented.

Key words: hernia, regeneration, method of plasty, herniology.

Уже на заре зарождения хирургии грыжи представляли собой значительный интерес в силу их распространенности. По мере распознавания природы этой патологии, патогенеза ее развития менялись взгляды хирургов на способы ее оперативного лечения. Можно смело утверждать, что история лечения грыж – это история становления и утверждения хирургии.

Самое раннее упоминание о грыжах найдено в папирусе Эберса, написанном приблизительно в 1552 г. до н. э. Определение грыжи в этом папирусе дано как «...опухолевидное образование, появляющееся на поверхности живота в результате кашля или натуживания».

Научные основы европейской цивилизации заложены мыслителями и учеными Древней Греции. Отцом европейской медицины считается Гиппократ (460–377 гг. до н. э.), труды которого оказали огромное влияние на развитие научной медицины следующих столетий. Сборник трудов Гиппократа «Corpus Hippocraticum» насчитывает более 70 книг, грыжи упоминаются в разделе «О свойствах различных видов жидкостей» и рассматриваются автором как один из видов водянки. Известно, что клятва Гиппократа налагала запрет на лечение мочекаменной болезни и различного рода водянок. Именно этим фактом можно объяснить столь скудные сведения о грыжах в его трудах. В целом же оперативные пособия этого периода были просты и примитивны и зачастую калечили пациентов.

Прогресс в области хирургии в России и странах Западной Европы теснейшим образом связан с появлением методов обезболивания и широким внедрением в практику асептики и антисептики. Это дало новый качественный скачок в пластической хирургии грыж. Грыжесечение прочно входит в повседневную практику хирургов.

Л. Шампионер в 1885 г. проводит во Франции первые пластические операции при паховых грыжах. Подобную операцию в России произвел А.А. Бобров в 1892 г. В этот же период с появлением работ Е. Bassini (1887), Р. Postempski (1887), О. Marcy (1865), С.И. Спасокукоцкого (1902) были заложены принципиальные основы современного грыжесечения. Принципы операций Е. Bassini лежат в основе всех методов пластики местными тканями пахового канала Н. Кукуджанова, Е. Sholdise, G. Lotheissen, С. McVay, Р. Postempski.

Важнейшим этапом дальнейшего развития хирургии грыж является экспериментальная разработка и внедрение в клиническую практику различных способов закрытия грыжевого дефекта с помощью искусственных пластических материалов, что, в свою очередь, привело к порождению оче-

редных проблем.

Грыжи остаются одной из самых распространенных хирургических патологий. Примерно в 75 % случаев речь идет о паховых и бедренных грыжах, 15–25 % наблюдений приходится на долю вентральных [1, 2]. Мышечно-апоневротические дефекты брюшной стенки остаются одной из наиболее частых причин госпитализации пациентов в хирургический стационар и оперативного лечения как в плановом, так и в экстренном порядке. Операции по поводу грыж составляют почти четверть от всех хирургических вмешательств, а 35 % из них выполняют в экстренном порядке по поводу ущемления с летальностью в среднем не менее 3 %. На протяжении многих десятилетий хирурги разрабатывали и предлагали различные варианты восстановления анатомических и физиологических свойств пахового канала. Разработка новых методик велась в двух направлениях: укрепление только передней стенки пахового канала и укрепление только задней стенки пахового канала [2, 3, 4, 6, 7].

Несмотря на большое количество работ по вопросам изучения анатомии, патогенеза и лечения паховых грыж в настоящее время нет способов, которые бы гарантировали отсутствие рецидива. Судят о достоинствах того или иного метода по непосредственным и отдаленным результатам, которые во многом зависят от способа герниопластики, ориентируясь главным образом на частоту возврата заболевания.

Наиболее часто встречающиеся рецидивы наблюдаются у больных при сложных формах паховых грыж, когда для их лечения применяют «простые» способы пластики пахового канала: Жирара, Спасокукоцкого, Кимбаровского. В этих случаях при прямых паховых грыжах рецидивы наблюдаются в 18–24 % случаев, при паховых грыжах больших размеров – в 19–25 %, а при скользящих до 45 % случаев [2, 7, 8]. Несмотря на высокий процент рецидивов, многие хирурги упорно применяют различные методики укрепления передней стенки пахового канала, хотя еще на Тульской конференции хирургов 1984 года было указано на порочность этих методик [4].

При первичных грыжах рецидивы наблюдаются в 10–30 % случаев, а при их повторном возникновении – примерно в 50 % наблюдений. Особенно часты рецидивы у лиц пожилого и старческого возраста – от 8 до 30 % случаев в зависимости от вида пластики [9]. Причем 90 % рецидивов наступает через год после операции и 10 % – в более поздние сроки. По данным ВОЗ (2000 г.), вентральные грыжи после чревосечений, выполненных по различным показаниям, возникают у 1–10 % больных. Частота повторного рецидива при хирургическом лечении послеоперационных грыж достигает 40 %. Так, в США в 1987 г. на 500 000 грыжесечений рецидив наступил у 20 % пациентов (А.М. Rath, 2000) [17]. Неудовлетворенность результатами хирургического лечения грыж живота привела к созданию около тысяч различных способов хирургических вмешательств. Существует большое количество методик операций при грыжах, большинство которых представляет собой пластику собственными тканями. Однако все эти методы герниопластики, к сожалению, в той или иной степени не удовлетворяют хирургов. Причины довольно банальны: необходимость широкой лапаротомии, продолжительные сроки госпитализации, длительное ограничение физической активности пациента, необходимость длительного ношения бандажа [7]. Все существующие хирургические способы герниопластики условно можно разделить на две большие группы: 1) методы пластики с использованием местных тканей (аутопластические операции); 2) методы с использованием дополнительных пластических материалов (аллопластические операции) [1, 2, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18].

Большинство авторов считает приоритетным применение аутопластических способов пластики грыжевого дефекта брюшной стенки и только лишь в случаях выраженных деструктивных изменений местных тканей или больших размеров грыжевого дефекта применяют дополнительные пластические материалы. Основными причинами повторного появления грыж служат большие размеры грыжевых ворот, неправильный выбор вида операции, погрешности в ее технике, последующее нагноение и образование гематом в ране, выраженный и стойкий парез кишечника, послеоперационные легочные осложнения.

Несмотря на внедрение современных инертных пластических материалов, ненатяжных методик пластики, лапароскопических технологий для ликвидации грыж, послеоперационные осложнения в среднем составляют 5 % случаев.

В настоящее время всеми хирургами признано, что основной причиной рецидива при герниопластике является выраженное натяжение тканей, гипотрофия мышц и апоневроза, высокое внутрибрюшное давление и гнойные осложнения в послеоперационном периоде [2, 4, 7, 8, 13, 15, 18]. На современном этапе развития герниологии сформирована четкая позиция о недостаточной надежности аутопластических методик при отсутствии дифференцированного подхода к их применению [12, 13, 15]. Эффективность использования этого вида пластики брюшной стенки находится в прямой

зависимости как от величины грыжевых ворот, так и от структурного и функционального состояния сшиваемых тканей. Так, при пластике обширных и гигантских послеоперационных и рецидивных вентральных грыж рецидивы достигают 40,0–63,4 % наблюдений, при пластике небольших и средних грыж частота рецидивов не превышает 25 % случаев. Наиболее оправдано использование аутопластики при малых грыжах, на что указывает низкий процент рецидивов (до 5,0–12,1 %) [13]. По мере развития и внедрения в клиническую практику технологий лапароскопической хирургии, начиная с 1990-х годов лапароскопический доступ совместили с методом протезирующей герниопластики [10]. Л.М. Nyhus считает наиболее целесообразным эндоскопическое грыжесечение в случаях рецидивных грыж [15].

Несмотря на высокую эффективность эндовидеохирургических технологий, существует и множество спорных вопросов. Описан ряд интраоперационных и послеоперационных осложнений, свойственных только данным методикам. Это такие осложнения, как повреждение нижних эпигастральных сосудов, различные невралгии, отрицательное влияние пневмоперитонеума. К недостаткам также следует отнести необходимость наркоза, дороговизну оборудования и расходных материалов. Поэтому лапароскопическая герниопластика и операция Лихтенштейна не смогут стать рутинными до тех пор, пока не удастся существенно снизить стоимость этих операций. Результаты лапароскопической герниопластики во многом зависят от опыта хирурга, а длительность периода освоения методики составляет не менее двух лет.

Несмотря на огромное число способов грыжесечений при паховых грыжах, внедрение в хирургию передовых технологий, определенный процент возврата заболевания остается. Несомненно, в выборе хирургом метода герниопластики есть большая доля субъективности. Выполнение того или иного метода герниопластики также субъективно (особенно это касается модификаций метода Бассини), так как двух одинаковых герниопластик не бывает, хирург зачастую исходит из конкретной анатомической ситуации, выполняя пластику по подобию одного из методов.

В настоящее время спор о преимуществах какого-либо из методов окончательно не решен. Дифференцированный подход к выбору способа операции при грыжах способен существенно снизить количество рецидивов и улучшить непосредственные и отдаленные результаты.

Список литературы

1. Барыков, В. Н. Хирургическое лечение паховых грыж : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Н. Барыков. – Пермь, 1986. – 17 с.
2. Барышников, А. И. Сравнительная оценка различных способов паховых грыжесечений / А. И. Барышников // Вестник хирургии. – 1966. – Т. 19, № 10. – С. 46–52.
3. Белчев, В. Отдаленные результаты многослойной пластики задней стенки пахового канала / В. Белчев // Вестник хирургии. – 1983. – Т. 124, № 5. – С. 34–36.
4. Борисов, А. Е. Проблемы современной герниологии / А. Е. Борисов, С. Е. Митин // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / под ред. проф. А. Д. Тимошина. – Москва, 2002. – С. 6–7.
5. Дергачев, С. В. Показания к миопластике при паховых грыжах у мужчин / С. В. Дергачев, А. С. Лисицын, А. Ю. Поляков // Актуальные вопросы герниологии : мат-лы конференции (г. Москва, 9–10 октября 2002 г.) / под ред. проф. А. Д. Тимошина. – Москва, 2002. – С. 16.
6. Егиев, В. Н. Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюшной стенки / В. Н. Егиев, Д. В. Чижов, Н. В. Филаткина // Герниология. – 2005. – № 2. – С. 41–49.
7. Жебровский, В. В. Хирургия грыж живота и эвентраций / В. В. Жебровский // Симферополь: Бизнес-Информ, 2002. – 440 с.
8. Нелюбин, П. С. Хирургическое лечение больных с послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами / П. С. Нелюбин, Е. А. Галота, А. Д. Тимошин // Хирургия. – 2007. – № 7. – С. 69–74.
9. Нестеренко, Ю. А. Хирургическое лечение паховых грыж : обзор литературы / Ю. А. Нестеренко, Ю. В. Салов // Хирургия. – 1982. – № 8. – С. 119–120.
10. Рутенбург, Г. М. Ближайшие результаты лапароскопической герниопластики при паховых и бедренных грыжах / Г. М. Рутенбург, В. В. Стрижельский, А. Б. Гуслаев // Хирургия. – 1995. – № 5. – С. 27–29.
11. Саенко, В. Ф. Выбор метода лечения грыжи брюшной стенки / В. Ф. Саенко // Клиническая хирургия. – 2002. – № 1. – С. 5–9.

12. Самойлов, А. В. Протезирующая вентропластика в onlay технике / А. В. Самойлов, А. Н. Овчарников // Герниология. – 2006. – № 2. – С. 11–13.
13. Славин, Л. Е. Осложнения хирургии грыж живота / Л. Е. Славин, И. В. Федоров, Е. И. Сигал. – М.: Профиль, 2005. – 175 с.
14. Тимошин, А. Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки / А. Д. Тимошин, А. В. Юрасов, А. Л. Шестаков. – М.: Триада-Х, 2003. – 144 с.
15. Nyhus, L. M. The preperitoneal approach and prosthetic buttress repair for recurrent hernia. The evolution of a technique. / L. M. Nyhus, R. Pollak, C. T. Bombeck, P. E. Donahue // Ann. Surg. – 1988. – Vol. 208, № 6 – P. 733–737.
16. van 't Riet, M. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model // M. van 't Riet, P. J. de Vos van Steenwijk, F. Bonthuis et al. // Ann. Surg. 2003. – Vol. 237, № 1. – P. 123–128.
17. Rath, A. M. Classification of incisional hernias of the abdominal / A. M. Rath // Hernia. – 2000. – Vol. 4, № 1. – P. 1–7.
18. Ware, J. E. The MOS 36-item Short-Form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbourne // Med. Care. – 1992. – Vol. 30, № 6. – P. 473–483.

Бондарев Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических 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: zavhir@mail.ru.

УДК 616.8-009

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

И.В. Кладова^{1,2}, В.Н. Кивва³, И.В. Черникова², Д.Ш. Дубина³, Н.Б. Страхова¹, Т.П. Белобородова¹, Е.В. Нелина⁴, А.С. Айрапетова³

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ

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

⁴МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи», г. Ростов на Дону

Представлен анализ современных представлений о характере неврологических расстройств у пациентов, получающих гемодиализ. Обоснована необходимость целенаправленных клинических исследований с целью своевременного выявления и коррекции поражения центральной нервной системы у данной категории больных. Обозначены наиболее перспективные направления изучения этой проблемы.

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

I.V. Kladova, V.N. Kivva, I.V. Chernikova, D.Sh. Dubina, N.B. Strahova, T.P. Beloborodova, E.V. Nelina, A.S. Ayrapetova

THE NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH HEMODIALYSIS

The analysis of modern views on the nature of neurological disorders in patients receiving hemodialysis is given. The necessity of targeted clinical researches with the purpose of proper detection and correction of damage the central nervous system of this category of patients was proved. The promising perspectives of the study of this problem were marked.

Key words: *chronic renal failure, hemodialysis, brain, cognitive dysfunction.*

В настоящее время в мире заместительную почечную терапию (ЗПТ) получает более полутора миллиона пациентов с хронической почечной недостаточностью, большая часть из них – программный гемодиализ (ПГД). Рост числа больных на диализе отмечается также и в Российской Федерации, причем темпы его увеличения превышают среднемировые показатели [1]. Однако, несмотря на значительный прогресс в техническом обеспечении и расширение возможностей более адекватного замещения утраченных функций почки, полной профессиональной удовлетворенности результатами ЗПТ на сегодня нет.

Это связано не только с сохраняющимся серьезным прогнозом и неудовлетворительными показателями выживаемости [1], но и с тем, что на современном этапе развития медицины все более актуальной становится не проблема «выживания» больного, а сохранение человека как социальной личности, улучшение качества его жизни как мера оценки успешности лечебных мероприятий [10].

В этой связи можно с уверенностью сказать, что длительность и качество жизни больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью (ХПН) и пациентов на гемодиализной терапии в значительной степени определяются сохранностью функций головного мозга.

Во-первых, развитие церебральных сосудистых катастроф занимает важное место среди причин смерти пациентов с ХПН [4, 6, 21], а во-вторых, именно мозговые структуры оказываются наиболее уязвимыми в отношении развивающихся при ХПН гипоксических, микроциркуляторных и метаболических нарушений. Это неизбежно сопровождается нарушением функциональной активности мозга, развитием неврологического дефицита, являющегося главной причиной социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни нефрологических больных [12].

К сожалению, при всей очевидности и важности этой проблемы ей не уделяется должного внимания, вместе с тем, диагностика, лечение и профилактика неврологических нарушений у больных на ПГД представляет собой сложную задачу по нескольким причинам. Во-первых, неспецифичность симптоматики и ее малая выраженность в дебюте нарушений существенно затрудняют диагностику, что препятствует своевременному началу лечения. Нефрологу зачастую сложно разобраться в многообразии симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС) у своих больных, а неврологи, как правило, плохо знают специфику ведения пациентов на ПГД [11]. Во-вторых, не всегда возможно выполнение полного комплекса лечебно-диагностических мероприятий в связи с тяжестью состояния больного на гемодиализе.

Кроме того, в настоящее время отсутствуют четкие клинические и параклинические критерии диагностики отдельных форм неврологической патологии при тяжелой хронической почечной недостаточности (ТХПН), их классификация, не определены прогностические факторы их развития.

Вместе с тем, современные исследования, касающиеся детального изучения клинической симптоматики церебральных расстройств на нынешнем этапе развития заместительной почечной терапии, крайне немногочисленны, выполнены преимущественно за рубежом. Их результаты по известным причинам некорректно экстраполировать на отечественную популяцию пациентов.

Среди описанных вариантов поражения ЦНС у больных на гемодиализе (таких, как острые нарушения мозгового кровообращения во время гемодиализа или сразу после него, энцефалопатия как осложнение прогрессирующего атеросклероза мозговых сосудов и злокачественной артериальной гипертензии, метаболическая энцефалопатия, диализная деменция вследствие хронической интоксикации алюминием, субклинические проявления мозговых нарушений у адекватно леченных больных [8, 9, 16]) отдельно остановимся на так называемой уремической энцефалопатии, которая на первый взгляд представляет собой известное осложнение ХПН, диагностика которого не вызывает затруднений.

По мнению авторитетного отечественного нефролога В.Б. Чупрасова, основным диагнозом невролога после осмотра пациента в отделении гемодиализа остается «уремическая полинейропатия и энцефалопатия», причем, если полинейропатия формулируется после минимального неврологического обследования (без определения вибрационной чувствительности и скорости проведения возбуждения по периферическому нервному волокну), то диагноз «уремическая энцефалопатия» ставится зачастую только на основании факта хронической почечной недостаточности и вообще никак не подтверждается как клинически, так и нейровизуализационно [13]. О какой энцефалопатии можно говорить, вполне резонно замечает В.Б. Чупрасов, если больной находится на амбулаторном режиме диализа, продолжает работать по специальности и вообще ведет абсолютно нормальный образ жизни?

Тем не менее, у пациентов с указанием на наличие ХПН любые проявления нарушения функциональной активности мозга трактуются зачастую как уремическая энцефалопатия, что обычно подразумевает воздержание от активных лечебных мероприятий.

Более того, в настоящее время отсутствует четкое определение и критерии отличия таких понятий, как уремическая энцефалопатия, диализная энцефалопатия, диализная деменция, чем объясняется существующая в литературе терминологическая путаница.

Кроме того, на сегодняшний день не определены ведущие патогенетические механизмы неврологических нарушений у гемодиализных пациентов.

Что лежит в основе этих нарушений, являются ли они результатом различных водно-электролитных, гормональных и метаболических нарушений, свойственных непосредственно самой ТХПН, или это проявление диализ-ассоциированных неблагоприятных функциональных и структурных изменений, обусловленные гипоксемией, неустойчивостью артериального давления, аритмиями и даже особенностями диализирующих растворов и компонентов мембран? Ответа на этот вопрос сегодня, к сожалению, нет.

Есть мнение, что диализ, не являясь полным эквивалентом работы собственных почек, не полностью выводит вещества средней молекулярной массы (теория «средних молекул»). Этим также пытаются объяснить сохранение проявлений патологии нервной системы у больных с ТХПН, получающих гемодиализ [7]. Кроме того, сохраняется традиционное предположение, что развитие когнитивных нарушений и даже деменции в отсутствие признаков алюминиевой интоксикации обусловлено различными формами цереброваскулярной патологии.

Однако выраженность клинических проявлений энцефалопатии не всегда соответствует степени церебрального атеросклероза, длительности существования и тяжести артериальной гипертензии и самой уремии. Следовательно, в ее развитии и клинической манифестации принимают участие другие факторы, которые мы на сегодняшний день пока не дифференцируем.

Возвращаясь к понятию «энцефалопатия», необходимо отметить, что под этим термином понимают патологическое изменение функций головного мозга невоспалительного генеза, вызванное различными факторами и проявляющееся разнообразными нервно-психическими нарушениями [2].

Рассмотрим все составляющие этого понятия подробнее.

Ключевым проявлением энцефалопатии любого генеза являются когнитивные расстройства (КР). Они являются таким же основополагающим неврологическим симптомом, важным для синдромальной, топической и нозологической диагностики заболеваний нервной системы, как и двигательные, чувствительные и вегетативные нарушения [5]. Именно расстройства в познавательной сфере оказывают самое негативное влияние на социальную активность и отрицательно сказываются на продолжительности жизни больных. Более того, КР могут служить важнейшим диагностическим критерием поражения мозга и, возможно, являются наилучшим маркером для оценки динамики заболевания [14].

По мнению ряда авторов, самым ранним признаком развития поражения головного мозга у пациентов с ТХПН является нарушение способности концентрировать внимание [20, 21]. По мере прогрессирования заболевания присоединяются: нарушение памяти, особенно кратковременной, трудности подбора необходимых слов при общении, нарушение восприятия окружающих предметов и людей, у некоторых возможно развитие зрительных галлюцинаций [21].

Есть мнение, что у 87 % больных выявляются нарушения в коммуникативной сфере, у 66 % пациентов – в познавательной сфере и у 93 % обследуемых – нарушения двигательных функций [21].

По данным А. Мугау [19, 20], при обследовании группы больных, находящихся на заместительной терапии диализом (374 человек в возрасте 55 лет и старше), выявлены умеренные когнитивные нарушения в 13,9 %, выраженные – в 36,1 %, тяжелые – в 37,3 %, только в 12,7 % случаев не отмечено когнитивных нарушений. При этом всего в 2,9 % случаев когнитивный дефицит был зафиксирован в медицинских документах [20]. Авторы делают вывод о необходимости когнитивного тестирования больных до начала диализа и необходимости дальнейших исследований влияния диализной терапии на когнитивные функции пациентов.

Сравнительно недавно опубликованы результаты еще двух важных исследований, демонстрирующих тесные взаимосвязи между нефропатией при хронической болезни почек и когнитивными нарушениями, в том числе деменцией.

К. Тамуга и соавторы выполнили свой анализ в рамках масштабного исследования REGARDS (Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke), в которое вошло около 23,5 тыс. человек в возрасте 45 лет и старше (средний возраст участников исследования составил 64,9 лет). Авторы исследования обнаружили, что наличие почечной дисфункции четко ассоциировано с возрастанием риска когнитивных нарушений, причем эта взаимосвязь была независимой от расы, пола, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и других факторов кардиоваскулярного риска. Каждое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 10 мл/мин/1,73 м² ниже 60 мл/мин/1,73 м² обуславлива-

ло увеличение риска когнитивной дисфункции на 11 % [23].

Похожие результаты были получены и в исследовании J.I. Barzilai и соавторов. После измерения у участников исследования уровня белка в моче оказалось, что удвоение альбуминурии ассоциировано со статистически значимым возрастанием риска деменции. Авторы заключают, что когнитивные нарушения и почечная дисфункция развиваются параллельно и настаивают на том, что и та, и другая проблемы в значительной степени обусловлены микрососудистой патологией [15].

Учитывая полученные данные, исследователи также предлагают рассмотреть целесообразность проведения скрининга на когнитивную дисфункцию у всех пациентов с нефропатией. По их мнению, своевременное выявление начальных когнитивных нарушений поможет откорректировать стратегию лечения больных с хронической болезнью почек.

Вместе с тем реальная распространенность когнитивных нарушений в среде диализных больных, тем более, в России, остается неизвестной. Каковы предикторы когнитивных расстройств у этой группы больных? Как они эволюционируют в процессе заместительной терапии и характерен ли для гемодиализных больных особый нейропсихологический профиль? Для ответов на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования.

В современных зарубежных публикациях поражение головного мозга у пациентов с ХПН трактуется преимущественно как психиатрическая проблема. При этом выделяют три основных синдрома: когнитивные нарушения (деменция), делирий и депрессия [17, 19].

P. Kimmel в своем обзоре, посвященном исследованию психопатологии пациентов с ХПН, отмечает высокий удельный вес эмоциональных нарушений, среди которых ведущими являются депрессивные и тревожные расстройства [17].

В то же время данные о частоте встречаемости эмоциональных и, в первую очередь, депрессивных расстройств противоречивы. Различия связаны, в первую очередь, с критериями и методологией, используемой для их диагностики. Например, в работах с использованием скрининговых шкал самоотчета (например, шкала депрессии Бека), распространенность депрессивных расстройств среди пациентов отделений гемодиализа регистрируется на уровне 30–50 % [17, 18]. Причем от одной трети до половины всех обследованных имеют, по крайней мере, умеренную выраженность депрессии.

По данным И.А. Васильевой и Н.Н. Петровой, расстройства настроения отмечены у 78 % обследованных ими больных, получающих хронический гемодиализ, при этом у 38 % больных диагностировано депрессивное расстройство по критериям МКБ-10, а у 40 % пациентов – депрессивные расстройства пограничного уровня [3].

D. Wuerth и соавторы использовали в своей работе шкалу депрессии Гамильтона, которую заполняли врачи-психиатры и констатировали депрессию у 85 % больных, получающих гемодиализ [25].

Проблема эмоциональных нарушений заслуживает внимания не только в связи с их существенным негативным влиянием на качество жизни больных. Некоторые авторы рассматривают депрессию в качестве одного из неблагоприятных прогностических факторов увеличения уровня летальности у больных с нарушенной функцией почек [17].

Небезынтересным представляется вопрос и о взаимосвязи тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений. Принято считать, что, например, тревожные расстройства облигатны для первых месяцев лечения гемодиализом в связи с радикальным изменением жизненного стереотипа, качества жизни и необходимостью адаптации к новому, отличающемуся от консервативной терапии, методу лечения.

Более того, для специалистов отделений гемодиализа не составляет секрета, что пациенты, страдающие тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями, такими, как ТХПН, часто отказываются от приема лекарственных препаратов, проведения специальных видов лечения, не соблюдают предписанную диету, ограничивают социальную активность. Согласно обобщенным данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации (EDTA), только 20–45 % пациентов с ХПН, находящихся на лечении гемодиализом, продолжают работать по профессии, а 15–30 % больных остаются полностью нетрудоспособными, несмотря на удовлетворительное соматическое состояние. Является ли это результатом только психологических расстройств или уже следствием когнитивного дефицита, как эффективно помочь таким больным? Эти вопросы сегодня остаются открытыми.

Еще одним не менее важным аспектом клинических проявлений поражения ЦНС у пациентов на гемодиализе являются вегетативные нарушения, причем как надсегментарные, так и сегментарные.

Имеющиеся данные о распространенности нарушений вегетативной регуляции противоречивы и разрозненны. Известно, что изменения вегетативного статуса отмечаются у больных с различной степенью нарушения функции почек. Причем, по данным одних авторов, поражение вегетативной

нервной системы встречается у всех больных с ТХПН, получающих заместительную терапию. По другим сведениям, только у половины пациентов, получающих лечение гемодиализом, выявляются изменения интервала R-R на электрокардиограмме, свидетельствующие о вовлечении автономной нервной системы [9]. Третьи отмечают, что только 10 % больных имеют нормальный ответ на проводимые вегетативные тесты [24].

Большая часть ученых настаивает на гиперактивности симпатической нервной системы (СНС) у больных с уремией и связывают с ней высокие уровни сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, наблюдаемые у пациентов с ХПН и ТХПН, получающих ЗПТ.

Научные данные, приведенные в обзоре L. Rump [22], свидетельствуют о том, что симпатическая гиперактивность может способствовать и развитию повреждения почек как вследствие повышения высвобождения симпатических нейротрансмиттеров, вызывающих пролиферацию посредством рецептор-опосредованной регуляции, так и через развитие артериальной гипертензии. Оба эффекта вносят огромный вклад в прогрессирование ХПН с исходом в терминальную стадию. Вместе с тем, и само повреждение почек связано с усилением активности СНС, которая может приводить к прогрессирующей полиорганной патологии.

Наиболее полная характеристика вегетативных расстройств приведена в работах G. Vita с соавторами. Авторы обнаружили, что у всех пациентов, получающих гемодиализ, выявляется, по крайней мере, один симптом, свидетельствующий об автономной дисфункции. Так, самым частым симптомом названа импотенция у мужчин (73 %), далее следуют кишечная дисфункция, проявляющаяся диареей или запорами (63 %), нарушение мочеиспускания (63 %), гастропарез (60 %), ортостатическая гипотензия (37 %) и гипотензия, возникающая во время гемодиализа (40 %) [24]. Эти же авторы показали, что возраст больных не оказывает влияния на вегетативную функцию у больных на хроническом гемодиализе. Они не получили также зависимости тяжести автономной дисфункции от длительности гемодиализной терапии [24].

Н.А. Овсянникова в своей работе выявила преимущественно парасимпатическую направленность вегетативного статуса у больных хронической почечной недостаточностью на заместительной терапии [9].

Таким образом, состояние вегетативного баланса, вопросы патогенеза нарушения автономной регуляции у пациентов с ХПН, без сомнения, требуют дальнейшего изучения. В клинической практике у таких больных возникает необходимость не только оценки вегетативного статуса, но и терапевтических эффектов лекарственных препаратов, принимаемых пациентами.

Несмотря на многообразие симптоматики и нозологических форм неврологических расстройств, их существенное влияние на прогноз, качество жизни, значительный вклад в структуру смертности, многие патофизиологические, клинические и терапевтические аспекты осложнений со стороны центральной нервной системы при уремии на сегодняшний день остаются неизученными.

В связи с этим, представляется важным обозначить основные вопросы, ответы на которые могут быть получены при дальнейших исследованиях этой проблемы:

- какие патогенетические механизмы являются определяющими в развитии церебральных расстройств у пациентов с уремией;
- на каком этапе заболевания воздействие на эти механизмы позволит минимизировать тяжесть неврологических осложнений;
- каковы прогностические факторы и критерии диагностики поражения ЦНС у пациентов с хронической болезнью почек;
- существует ли специфический «клинический паттерн» поражения головного мозга у больных с хронической почечной недостаточностью;
- обратимы ли неврологические расстройства в процессе заместительной почечной терапии, и если да, то в какой степени;
- какие терапевтические воздействия и на каком этапе болезни являются максимально безопасными и эффективными;
- какова фармакоэпидемиология препаратов, назначаемых в повседневной практике с целью коррекции неврологических расстройств у этой категории больных, насколько они клинически и экономически эффективны.

Список литературы

1. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ*. – 2009. – Т. 11, №3. – С. 194–195.
2. Буеверов, А. О. Клинические формы и подходы к лечению печеночной энцефалопатии у больных циррозом / А. О. Буеверов // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – № 1. – С. 32–35.
3. Васильева, И. А. Нарушение когнитивных функций и психосоциальные характеристики больных, находящихся на лечении гемодиализом / И. А. Васильева, Н. Н. Петрова // *Нефрология*. – 2001. – №1. – С. 44–47.
4. Волгина, Г. В. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности : обзор литературы / Г. В. Волгина // *Нефрология и диализ* – 2000. – Т. 2, № 1–2. – С. 25–32.
5. Захаров, В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 150 с.
6. Иванов, Д. Д. Хроническая болезнь почек и кардиоваскулярные риски : поиск решений / Д. Д. Иванов // *Здоровье Украины*. – 2007. – № 12/1. – С. 16–178.
7. Липатов, К. С. Хроническая почечная недостаточность. Особенности клиники и профилактика неврологических осложнений : дис. ... канд. мед. наук / К. С. Липатов. – Нижний Новгород, 2006. – 168 с.
8. Николаев, А. Ю. Лечение почечной недостаточности / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. – 362 с.
9. Овсянникова, Н. А. Клиническая и неврологическая характеристика больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализной терапии : дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Овсянникова. – СПб., 2005. – 168 с.
10. Петрова, Н. Н. Концепция качества жизни у больных на заместительной почечной терапии / Н. Н. Петрова // *Нефрология и диализ*. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 9–14.
11. Статинова, Е. А. Неврологические осложнения у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом : обзор литературы / Е. А. Статинова // *Международный неврологический журнал*. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 144–148.
12. 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.
13. Чупрасов, В. Б. Программный гемодиализ / В. Б. Чупрасов. – СПб.: ООО «Издательство “Фолиант”», 2001. – 256 с.
14. Яхно, Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Когнитивные нарушения / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // *Неврологический журнал*. – 2001. – № 3. – С. 8–10.
15. Barzilay, J. I. Albuminuria and Dementia in the Elderly : A Community Study / J. I. Barzilay, A. L. Fitzpatrick, J. Luchsinger et al. // *Am. J. Kidney Dis*. – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 216–226.
16. John, T. Neurological disease of Renal Failure / T. John, H. Dandirdas, P. Kunig // *Neurology and general medicine*. / Ed. By M.J. Aminoff. 3rd ed. – New York etc. : Churchill Livingstone, 2001. – P. 131–142.
17. Kimmel, P. L. Depression in end-stage renal disease patients: critical review / P. L. Kimmel, D. Cukor, S. D. Cohen, R. A. Peterson // *J. Adv. Chronic. Kidney Dis*. – 2007. – Vol. 14, № 4. – P. 328–334.
18. Koo, J. R. Treatment of depression and affect on antidepressant treatment on nutrition status in chronic hemodialysis patients / J. R. Koo, J. Y. Yoon, M. H. Joo et al. // *Am. J. Med. Sci*. – 2005. – Vol. 329, № 1. – P. 1–5.
19. Murray, A. M. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures / A. M. Murray, S. L. Pederson, D. E. Tupper et al. // *Am. J. Kidney Dis*. – 2007. – Vol. 50, № 2. – P. 270–278.
20. Murray, A. M. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common / A. M. Murray, D. E. Tupper, D. S. Knopman et al. // *J. Neurology*. – 2006. – Vol. 67, № 2. – P. 216–223.
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 : Churchill Livingstone, 2001. – P. 231–246.

22. Rump, L. C. The role of sympathetic nervous activity in chronic renal failure / L. C. Rump // J. Clin. Basic. Cardiol. – 2001. – Vol. 4. – P. 179–181.
23. Tamura, K. M. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study / K. M. Tamura, V. Wadley, K. Yaffe et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 227–234.
24. Vita, G. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate / G. Vita, G. Bellinghieri, A. Trusso et al. // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56, № 1. – P. 232–237.
25. Wuerth, D. The identification and treatment of depression in patients maintained on dialysis / D. Wuerth, S. H. Finkelstein, F. O. Finkelstein // Semin Dial. – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 142–146.

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.

Нелина Елена Викторовна, врач МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи» Россия, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 88/35, тел. (863) 225-37-34.

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.

Л.В. Лисьих¹, А.А. Панов², Н.В. Горбунов¹

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

¹ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 5», г. Астрахань

²ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Частота метаболического синдрома в индустриально развитых странах растет. В большинстве случаев развитие заболевания обусловлено снижением уровня физической активности, потреблением высококалорийной пищи, что приводит к комплексу метаболических, гормональных и клинических нарушений в организме, являющихся факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. В этой связи знание патогенеза метаболического синдрома, создание и внедрение комплексных программ диагностики, включающих в себя применение своевременных и эффективных методов лечения, чрезвычайно актуально и позволяет улучшить качество жизни и повысить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: метаболический синдром, патогенез.

L.V. Lisyikh, A.A. Panov, N.V. Gorbunov

THE PATHOGENETIC BASIS OF METABOLIC SYNDROME

The frequency of metabolic syndrome in the industrialized countries is growing. In most cases of the disease caused by the decline in the level of physical activity, consumption of energy-dense food which lead to the complex metabolic, hormonal and clinical disorders in the organism which are risk factors for the development and progression of cardiovascular pathology. In this regard the knowledge of the pathogenesis of the metabolic syndrome, and the creation and implementation of complex programs of diagnostics including the application of proper and effective methods of treatment is extremely relevant and will improve the quality of life and increase the efficiency of the therapy.

Key words: metabolic syndrome, pathogenesis.

Сегодня хронические, социально обусловленные сердечно-сосудистые заболевания в экономически развитых странах мира занимают лидирующие позиции по утрате трудоспособности, инвалидизации и смертности, представляют собой серьезную проблему [6, 7].

Основной причиной глобального кардиометаболического риска является метаболический синдром. Метаболический синдром (МС) – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, связанная с ведением нездорового образа жизни. В индустриальных странах среди населения старше 30 лет распространенность данного синдрома составляет, по данным различных авторов, 20–40 % [7].

Известно, что развитие абдоминального ожирения приводит к возникновению артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, дислипидемии и сахарного диабета 2 типа, то есть к формированию кластера факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [3, 6]. Вместе с тем, роль многочисленных факторов, которые участвуют в возникновении и прогрессировании метаболического синдрома, не вполне идентифицирована.

Как следствие образа жизни (гиподинамия) и избыточное питание приводят к переполнению липидами (триглицеридами) жировой ткани и снижению числа рецепторов инсулина в качестве защитной реакции клетки, вследствие чего возникает инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия и гипергликемия с отложением липидов в стенке артерий. Что, в свою очередь, вызывает развитие реакций иммунологической защиты в самой сосудистой стенке. Этим объясняется формирование пенистых клеток и морфологическое сходство процесса атероматоза с картиной асептического воспаления. Таким образом, формируется «порочный круг», имеющий своим следствием развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). По данным литературы, среди больных с МС смертность от ИБС в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [2, 4, 6].

В условиях ИР происходит снижение утилизации глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы, что способствует развитию гипергликемии. Постоянная стимуляция

b-клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями и воздействием повышенной концентрации свободных жирных кислот (СЖК) способствуют прогрессирующему нарушению секреции инсулина. С течением времени развивается сахарный диабет (СД) 2 типа [2, 3, 9].

Инсулин является прямым вазодилатирующим агентом. Инсулининдуцируемая вазодилатация является полностью NO-зависимой. Определенный вклад в генез МС вносит дисфункция эндотелия сосудов. Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота (NO). К дефициту NO приводит образование избыточного количества свободных радикалов и деградация брадикинина [1, 4, 5, 6].

В норме инсулин подавляет стимулирующий эффект гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена (АТ) в клетках проксимальных канальцев почек и препятствует увеличению секреции АТ.

При ИР подавление инсулином глюкозо-стимулируемой экспрессии гена АТ в клетках проксимальных канальцев почек не происходит, экспрессия гена растормаживается, секреция АТ усиливается. Это вызывает снижение почечного кровотока и приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышению содержания внутриклеточного Na и Ca, что, в свою очередь, ведет к гиперволемии, увеличению объема циркулирующей крови, перераспределению кровотока преимущественно в кардиопульмональную область и повышению артериального давления (АД) [1, 2, 4].

Гиподинамия и избыточное потребление жира ведут к ожирению. Ожирение в области живота является ведущим признаком МС. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (ГЛЮТ-4) в мышечных клетках, а избыточное потребление животных жиров приводит к структурным изменениям фосфолипидов мембран клеток и нарушению экспрессии генов, контролирующих проведение инсулинового сигнала внутрь клетки, что сопровождается избыточным отложением липидов в мышцах [3, 5, 6].

Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие ИР на уровне печени, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии (ГИ) [5, 9, 10].

В свою очередь, ГИ через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую ИР. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. В мышечной ткани СЖК, конкурируя с субстратом в цикле глюкоза-жирные кислоты, они препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и ГИ [7, 8, 9].

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызывать развитие сопутствующих ожирению осложнений [6, 7, 8].

Наиболее изученными на сегодняшний день является фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и лептин. Многие исследователи рассматривают ФНО- α как медиатор ИР при ожирении [7, 8]. ФНО- α снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфолирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 в мышечной и жировой ткани.

Лептин, секретируемый преимущественно адипоцитами, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы. Многими исследователями показано, что в печени он может тормозить действие инсулина путем влияния на активность фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие) [6, 8, 9].

В условиях ИР при абдоминально-висцеральном ожирении вследствие изменения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы замедляется распад липопротеидов, богатых триглицеридами, сопровождающийся повышением концентрации в крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Избыточное поступление СЖК в печень ведет к усилению синтеза триглицеридов и секреции ЛПОНП и алипопротеина В, а также увеличению общего холестерина. Данные нарушения способствуют раннему развитию ИБС [3].

Нарушения со стороны свертывающей системы крови при МС характеризуются повышением уровня фибриногена и содержания уровня ингибиторов фибринолиза – фактора VII и ингибитора активатора плазминогена 1 (ПАИ-1). Высокий уровень ПАИ-1, секретируемого преимущественно вис-

церальной жировой тканью, как свидетельствуют исследования, является независимым предиктором инфаркта миокарда [4, 6, 10].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению молекулярно-генетических основ развития МС. Ведется поиск генов предрасположенности к метаболическим нарушениям. Имеются данные, свидетельствующие о связи МС с полиморфными вариантами некоторых генов, продукты экспрессии которых играют важную роль в адипогенезе, регуляции углеводного и липидного обмена. К ним относятся: гены адипонектина, лептина, резистина, алипротеина А1, параоксоназы 1 и другие [7].

Метаболический синдром, будучи генетически детерминированным, может изменять обмен веществ или подключаться к уже имеющимся метаболическим нарушениям. В результате запускаются саморазгоняющиеся механизмы повреждения, и в этом опасность МС [6, 7].

Исходя из этого, исследования возможных причин и механизмов развития МС, изучение особенностей индивидуальных, генетических и метаболических профилей пациентов для раннего выявления, своевременного лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний являются актуальной проблемой в науке и современной медицине.

Список литературы

1. Агеев, Ф. Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний / Ф. Т. Агеев. // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 22–25.
2. Маколкин, В. И. Необходимость гликемического контроля при лечении метаболического синдрома / В. И. Маколкин // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 58–62.
3. Мамедов, М. Н. Диагностика и лечение метаболического синдрома / М. Н. Мамедов // Кардиология. – 2005. – № 4. – С. 77.
4. Мамедов, М. Н. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом / М. Н. Мамедов, Н. В. Горбунов, Н. В. Киселева и др. // Кардиология. – 2005. – Т. 45. – С. 34–40.
5. Новгородцева, К. П. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома / К. П. Новгородцева, Ю. К. Караман, М. В. Антонюк и др. // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 33–37.
6. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – М. : Медиа Медика, 2004. – 168 с.
7. Шальнова, С. А. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР/ С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Обзоры клинической кардиологии. – 2006. – № 5. – С. 58–63.
8. Alberti, K. G. The metabolic syndrome - a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet, J. E. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 9491. – P. 1059–1062.
9. Boden, G. Lipids and glucose in type 2 diabetes : what is the cause and effect? / G. Boden, M. Laakso // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 9. – P. 2253–2259.
10. Cameron A. J. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. / A. J. Cameron, J. E. Shaw, P. Z. Zimmet // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2004. – Vol. 33, № 2. – P. 351–375.

Лисьих Людмила Васильевна, заведующая отделением функциональной диагностики, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 5», Россия, 414042, г. Астрахань, проспект Бумажников, д. 12-а, тел.: (8512) 57-10-63, e-mail: astgorb5@mail.ru.

Панов Анатолий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних 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

Горбунов Николай Васильевич, главный врач, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 5», Россия, 414042, г. Астрахань, проспект Бумажников, д. 12-а, тел.: (8512) 59-40-01, e-mail: astgorb5@mail.ru.

И.И. Майсков, В.М. Попков, Б.И. Блюмберг, Г.Е. Бриль

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЕЛКОВ МОЧИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Минздрава России

Рак мочевого пузыря продолжает занимать одно из лидирующих мест среди онкоурологических заболеваний. Большинство известных онкомаркеров являются высокоспецифичными, однако ни один из них не является патогномичным для рака мочевого пузыря. В настоящее время идет активное изучение протеома мочи. Постоянно выявляются новые белки, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров для диагностики рака мочевого пузыря. Анализ белков мочи важен для понимания патогенеза онкологических заболеваний мочевыделительного тракта и весьма удобен, поскольку моча является легко доступным биологическим материалом и может быть собрана самими пациентами без каких-либо дополнительных затрат. Данный научный обзор посвящен анализу результатов, полученных разными авторами при изучении мочевого протеома в поисках маркеров рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, растворимые онкомаркеры мочи, протеомный анализ.

I.I. Mayskov, V.M. Popkov, B.I. Blumberg, G.E. Brill

THE COMPARATIVE VALUE OF PROTEINS IN THE URINE AS POTENTIAL MARKERS IN DIAGNOSTICS OF URINARY BLADDER CANCER

The cancer of urinary bladder is still on the leading place among oncological urological diseases. The majority of famous oncomarkers are highly specific but none of them are pathognomic for urinary bladder cancer. At present the active investigation of urine proteoma is done. The new proteins are discovered, they may be used as potential markers for diagnostics of urinary bladder cancer. The analysis of urine proteins is important for understanding pathogenesis of oncological diseases of urinary tract and may be the available biological material which may be collected by the patients themselves without additional wastes. This scientific review is devoted to analyses of results received by various authors in study of urinary proteoma searching the markers of urinary bladder cancer.

Key words: urinary bladder cancer, soluble urine oncomarkers, proteoma analysis.

Современная онкоурология обладает большим арсеналом возможностей в диагностике рака мочевого пузыря (РМП). Однако серьезной проблемой по-прежнему остается выявление как первичной опухоли, так и рецидива заболевания. У больных с впервые установленным диагнозом РМП поверхностные немышечно-инвазивные папиллярные опухоли (Ta и T1), представляющие собой начальную стадию заболевания, выявляются в 70–80 % случаев. После проведенной трансуретральной резекции (ТУР) более чем у 70 % пациентов в течение 2 лет наблюдается рецидив опухоли, а в 10–20 % случаев обнаруживается прогрессия заболевания с развитием глубоких мышечно-инвазивных форм РМП, требующих выполнения радикальной цистэктомии. При выявлении РМП на ранних стадиях, когда можно провести своевременное оперативное лечение, 5-летняя выживаемость пациентов достигает 94 % [25]. Однако часто возникающие рецидивы опухоли, а также высокий процент прогрессии требуют постоянного наблюдения за пациентами. Поэтому ранняя и точная диагностика РМП увеличивает выживаемость больных и улучшает прогноз.

Цистоскопия продолжает оставаться «золотым стандартом» окончательной диагностики и контроля за возникновением рецидива опухоли мочевого пузыря после проведенного лечения. Однако частые цистоскопии могут вызывать у пациентов неприятные ощущения, болезненность, дизурию, обострение простатита, цистита с уретральной лихорадкой, что значительно снижает качество жизни больных. Кроме того, данный метод является дорогостоящим и инвазивным.

Цитологическое исследование осадка мочи или смыва со стенок мочевого пузыря во время цистоскопии в настоящее время является стандартом неинвазивной диагностики РМП, широко распространенным в клинической практике [3]. Неинвазивность, высокая специфичность полученных

результатов, а также низкая стоимость исследования сделали данный метод широко используемым для скрининга РМП, диагностики карциномы *in situ* и мониторинга за возникновением рецидивов после лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Однако данный метод имеет низкую чувствительность, а при высокодифференцированных опухолях (pTa-pT1G1-G2) часто дает ложноотрицательные результаты [5, 19]. Кроме того, этот метод является субъективным, и достоверность результатов существенно зависит от опыта и квалификации врача-лаборанта.

Дополнить цитологическое исследование и заполнить самостоятельную нишу в лабораторной диагностике РМП могут онкомаркеры, обнаружение которых в сыворотке и/или в моче можно было бы рассматривать как высокоэффективные диагностические показатели, способствующие точной диагностике заболевания [1].

Опухолевые маркеры – сложные вещества, чаще глико- или липопротеидной природы. Источником молекул-маркеров могут быть непосредственно клетки опухоли (в этом случае онкомаркеры образуются внутри опухолевых клеток, а затем экспрессируются на их поверхности) и клетки организма, непосредственно взаимодействующие с опухолью или активированные под действием веществ-индукторов, образующихся в опухоли (факторов роста, тканевых гормонов и т.д.) [23].

Идеальный маркер должен продуцироваться только клетками злокачественного новообразования и не должен определяться у здоровых людей, а также у лиц с доброкачественными поражениями. В настоящее время описано большое количество онкомаркеров, многие из которых высокоспецифичны, однако ни один из них не является патогномичным для РМП. Исследование онкомаркеров затрудняется тем, что является достаточно трудоемким и дорогостоящим.

Многообразие уже применяющихся в клинической практике и перспективных онкомаркеров обуславливает необходимость их классификации. По *цели определения* опухолевые маркеры можно подразделить на скрининговые и диагностические маркеры, а также маркеры риска, рецидива, инвазии и метастазирования. По *биологической функции* маркеры делятся на опухолевые антигены, онкогены и продукты их экспрессии, регуляторы клеточного цикла, маркеры пролиферации, ангиогенеза, молекулы клеточной адгезии, протеазы внеклеточного матрикса и базальной мембраны, пептидные факторы роста и их рецепторы, маркеры апоптоза и др. [2]. По *исследуемому материалу* маркеры РМП делятся на сывороточные, тканевые и мочевые, последние из которых подразделяются на клеточно-ассоциированные и растворимые [22].

В настоящее время во многих лабораториях мира идет активное изучение протеома мочи. Постоянно выявляются новые белки, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров для диагностики РМП. Анализ белков мочи важен для понимания патогенеза онкологических заболеваний мочевыделительного тракта и весьма удобен, поскольку моча является легко доступным биологическим материалом и может быть собрана самими пациентами без каких-либо дополнительных затрат.

Данный научный обзор посвящен анализу результатов, полученных разными авторами при изучении мочевого протеома в поисках маркеров РМП.

В отличие от другого онкоурологического заболевания (рака предстательной железы), для РМП пока нет общепринятого онкомаркера, который может с точностью верифицировать данный диагноз у пациента. Тем не менее, существуют апробированные в клинической практике маркеры, ассоциированные с РМП. К числу одних из наиболее известных относят определение гематурии, антиген опухолей мочевого пузыря (bladder tumor antigen, BTA) [9], протеин ядерного матрикса (nuclear matrix protein, NMP-22), BLCA-4 и BLCA-1 (bladder cancer antigen), гиалуроновую кислоту и гиалуронидазу, сурвивин, продукты деградации фибриногена, цитокератин 20 и уровень теломеразной активности мочи [18].

Маркером первой линии, который позволяет заподозрить наличие у пациента заболевания мочевыделительного тракта, является выявление гематурии с помощью тест-систем определения гемоглобина в моче. Хотя гематурия является частой находкой у больных с онкоурологическими заболеваниями, она также часто встречается и при воспалениях мочевого тракта, являющихся осложнением мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии предстательной железы и некоторых других урологических заболеваний, что снижает специфичность данного метода при РМП до 67 % [13, 22]. Чувствительность гемоглобиновых тест-полосок колеблется в пределах от 46 до 71 % [22].

Большое внимание в клинических исследованиях уделяется определению в моче специфического антигена РМП – BTA. Предложены две разновидности методики, основанные на использовании моноклональных антител, – BTA-stat Test и BTA-TRAK Test. BTA-stat Test является экспресс-методом и может быть выполнен в кабинете врача [14]. BTA-TRAK Test обладает несколько большей

специфичностью, но может быть выполнен только в лаборатории. Чувствительность обоих тестов колеблется от 17 до 89 % и зависит от стадии, размера и степени дифференцировки опухоли [6, 8, 17, 20, 21]. Специфичность данных методов достигает 90 % [13]. Эти тесты повышают надежность цитологического исследования.

Другим известным маркером является NMP-22 – специфический, ассоциированный с опухолью белок ядерного матрикса, обнаруживаемый в моче при десквамации и лизисе клеток уротелия на фоне развития РМП. NMP-22 участвует в распределении хроматина во время репликации ДНК. Уровень данного белка в нормальных клетках, как правило, низкий, тогда как у пациентов с РМП он повышается в 25 раз и более. Чувствительность метода составляет 50–70 %, а специфичность – 60–90 % [18, 21].

BLCA-4 и BLCA-1 также являются белками ядерного матрикса. Они увеличивают скорость деления клеток и формируют характерный фенотип раковых клеток [24]. BLCA-4 выявляется с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и имеет чувствительность 89,0–96,4 %, а его специфичность достигает 95–100 % [24]. Чувствительность определения BLCA-1 составляет около 80 %, а специфичность – 87 % [16]. Оба эти маркера с успехом используются в диагностике РМП.

Одним из хорошо зарекомендовавших себя тест-маркеров для выявления РМП является ИФА, включающий в себя определение гиалуроновой кислоты, гликозаминогликана и нормального компонента тканевого матрикса, а также стромы опухоли и гиалуронидазы. Эти вещества хорошо представлены в опухоли и принимают заметное участие в ангиогенезе, росте, инвазии и метастазировании [11]. Данный тест имеет высокую чувствительность для обнаружения как низко-, так и высокодифференцированных опухолей, а также РМП на разных стадиях опухолевого процесса. Сообщается, что определение гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы при РМП имеет чувствительность 83 %, специфичность – 78 %, положительную прогностическую ценность метода – 64 %, отрицательную прогностическую ценность – 90 % [7].

Еще одним потенциальным онкомаркером может служить белок сурвивин, который является членом семейства белков-ингибиторов апоптоза. Функция данного белка заключается в препятствии активации фермента каспазы, который играет важную роль в процессах апоптоза, некроза и воспаления. Ингибирование этого белка приводит к отрицательной регуляции апоптоза и запрограммированной клеточной смерти. Таким образом, сурвивин нарушает пути индукции, ведущие к активации апоптоза и снижению роста опухоли. В больших концентрациях этот белок представлен в тканях опухолей человека и некоторых тканях плода, но полностью отсутствует в терминально дифференцированных клетках. Ограниченные данные, опубликованные до настоящего времени, показывают, что это перспективный маркер с относительно высокой чувствительностью и специфичностью [13, 24].

Все вышеперечисленные молекулярные маркеры хорошо изучены и довольно широко применяются в диагностике РМП. Однако у них есть и свои недостатки, ограничивающие их использование в рутинной диагностике этого заболевания. Онкомаркеры относительно малодоступны, поскольку не все лаборатории оснащены необходимым оборудованием, специалистами и лабораторными наборами, которые и весьма дорогостоящи. Вместе с тем, они не обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, чтобы служить альтернативой цистоскопии и цитологическому исследованию в диагностике РМП. Поэтому их дальнейшее изучение и поиск более патогномичных маркеров остается актуальной задачей современной онкоурологии. В этой связи большое развитие получает протеомика.

Протеомный анализ направлен на одновременное изучение многих индивидуальных белков, совокупность которых составляет определенную систему, характеризующую исследуемый объект в целом. Предметом изучения протеомики являются синтез, модификация, декомпозиция и замена белков исследуемого объекта. В настоящее время появились исчерпывающие базы данных о структуре всех белков человека и многих других организмов, а также их протеолитических фрагментов, полученных в стандартных условиях и позволяющих идентифицировать белки по молекулярной массе фрагментов их протеолиза. Развитие протеомики обусловлено использованием высокотехнологичных методов, позволяющих определить количество того или иного белка в образце, идентифицировать сам белок, его первичную структуру и пост-трансляционные модификации. В настоящее время большая часть работ в протеомике выполняется с использованием метода 2-D PAGE (two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis) – двумерного гель-электрофореза в полиакриламиде. Однако в последнее десятилетие все более широкое применение получают высокотехнологичные методы, обладающие большей эффективностью, информативностью и чувствительностью, такие, как микросеквенирование белков, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия (MS), а также использование белковых чипов с различными типами детекции, таких, как SELDI Protein Chip (surface-

enhanced laser desorption/ionization). Белковые чипы основаны на связывании определенных белков со специфическими для них молекулами. Взаимодействие может строиться по типу антиген – антитело, рецептор – лиганд, ДНК – белок, белок – белок, фермент – субстрат или белок – липид. Чипы считываются и идентифицируются с помощью масс-спектрометрии с лазерной десорбцией и ионизацией.

В настоящее время применение методов протеомного анализа в медицине позволяет выявить маркеры сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний на ранних стадиях (клиническая протеомика). Клиническая протеомика – это идентификация и количественное определение всех индивидуальных белков, которые содержатся в биологическом образце (сыворотка крови, спинномозговая жидкость, моча, ткань) и мониторинг изменения их концентраций. Методы протеомного анализа позволяют проанализировать до 10 000 индивидуальных белков в одном образце и зафиксировать изменения их концентраций, что позволяет проводить диагностику и мониторинг течения заболевания [15].

В научной литературе имеются данные о новых белках, которые выявлены с помощью методов протеомного анализа и потенциально могут быть использованы в диагностике РМП.

Большую научную и практическую значимость представляют результаты одного масштабного исследования [23], позволившего выявить нескольких сотен белков мочи у пациентов с РМП и лиц группы контроля. Из 387 идентифицированных и количественно оцененных белков при РМП 157 (40 %) пересекались с белками, обнаруживаемыми в моче здоровых добровольцев. Таким образом, более двухсот белков были ассоциированы с РМП. Однако в других исследованиях [2] анализ низкомолекулярных пептидов мочи позволил идентифицировать только 22 полипептида, которые потенциально могут быть использованы в диагностике РМП [5].

Сузить круг потенциальных онкомаркеров смогли авторы [12], установившие 29 белков мочи, которые достоверно выше выявлялись в образцах от пациентов с РМП, чем в контроле ($p < 0,05$). Использование в дальнейшем метода WB (Western blotting) подтвердило повышенную встречаемость при РМП уже четырех белков: предшественника β -цепей фибриногена (FGB, fibrinogen beta chain), аполипопротеина E (APOE, Apolipoprotein E), α -1-антитрипсина (SERPINA1, serpin peptidase inhibitor, clade A - alpha-1 antiproteinase or antitrypsin) и богатого лейцином α -2-гликопротеина (LRG1, Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1). На следующем этапе более тонкий анализ DB (Dot blot) независимых образцов мочи выделил β -цепи фибриногена и α -1-антитрипсин как наиболее интересные биомаркеры, имеющие чувствительность и специфичность в диапазоне 66–85 %. При сопоставлении выявленных белков с ткань-специфичными протеинами, представленными в «Атласе белков человека» (Human Protein Atlas, HPA), было установлено, что источником этих белков, вероятнее всего, являются опухоли мочевого пузыря.

В целом, белки FGB, APOE, SERPINA1 и LRG1, по данным HPA, при окрашивании выявлялись в более высокой концентрации в тканях РМП по сравнению с морфологически нормальной тканью. Таким образом, выявленные белки мочи от больных с РМП Та/Т1 могут быть результатом повышенной экспрессии в опухолевых клетках. Но поскольку морфологически нормальная ткань, использованная в HPA, была получена от пациентов с РМП после удаления опухолевой ткани, она не может в полной мере соответствовать тканям здоровых лиц группы контроля в клинических исследованиях.

Примечательно, что все четыре обсуждаемых белка-кандидата рассматриваются как связанные с раком. FGB является одним из трех компонентов (α -, β - и γ -) фибриногена. Ранее сообщалось, что белки FGB и фибриногена встречаются при раке. Например, обнаружение продукта деградации фибриногена (fibrinogen degradation protein, FDP) в моче используется для диагностики рецидива РМП [19]. FDP включает фрагменты α -, β - и γ -цепей, но в данном исследовании было продемонстрировано, что FGB является лучшим представителем в смысле диагностической значимости при РМП. По результатам WB-анализа, продукты деградации FGB наблюдались в большем количестве в моче у больных с РМП по сравнению с контролем. У небольшого количества больных с РМП ни FGB, ни продукты его деградации не обнаруживались. Обнаружение фибрина в строме опухоли могло бы являться результатом его проникновения из кровяного русла под действием фактора роста эндотелия сосудов A в ходе пропотевания белков плазмы, таких, как фибриноген, в ткань [14, 22]. Однако данные HPA четко продемонстрировали, что появление FGB в раковой ткани является результатом генной экспрессии.

Среди других оцениваемых протеинов APOE не показал высокой специфичности, поскольку, по данным HPA, выявлялся в повышенных концентрациях также при раке яичников и при некоторых других видах рака [17].

Острофазовый белок SERPINA1 тоже не является высокоспецифичным при РМП, поскольку экспрессируется на HLA-позитивных (человеческий лейкоцитарный антиген) цервикальных карци-

номах [20] и показал ассоциацию с инвазивными и потенциально метастазирующими клетками карциномы легких *in vitro* [6].

Белок LRG1, вовлеченный в сигнальную передачу сигнала, взаимодействие между белками, клеточную адгезию и развитие [8], был ассоциирован с раком предстательной железы в исследованиях по изучению протеома, эксcretированного клетками рака простаты линии PC3 (prostate cancer). Нельзя исключить, что белок LRG1 может эксcretироваться клетками РМП в мочу. Это, в свою очередь, может означать, что некоторые из белков, наиболее часто обнаруживаемых в моче больных с РМП по сравнению с контролем в данном исследовании, в том числе SERPINA1, являются эксcretируемыми белками [21].

Большинство пациентов в данном исследовании [12] имели ранние стадии немышечноинвазивного РМП (Tа/T1), что делает изучаемые белки-кандидаты важными потенциальными маркерами раннего выявления заболевания или его рецидивирования. Изучение мышечноинвазивных опухолей, T2-T4 также может быть интересным, но первоначальные эксперименты показали, что моча этих пациентов сложна в изучении, поскольку высоко контаминирована клеточными компонентами и кровью.

Одним из новых, активно изучающихся в настоящее время белков мочи, который рассматривается как потенциальный кандидат в онкомаркеры РМП, является кальретикулин. Кальретикулин (CRT, Calreticulin), или кальрегулин, – кальцийсвязывающий белок, который играет роль буфера в эндоплазматическом ретикулуме клеток. Его повышенная концентрация отмечается в опухолевых тканях. В исследовании [10] изучался протеом, выделенный методом двухмерного электрофореза в узком рН-диапазоне из образцов тканей РМП, полученных в ходе трансуретральной резекции или радикальной цистэктомии, и здорового уротелия. Данный белок определялся методом WB. Для выявления CRT в ткани опухоли и моче использовались антитела против кальретикулина.

Анализ протеома и количественный анализ WB показал, что содержание CRT было повышено в опухолевой ткани ($p = 0,0003$). CRT мочи имел чувствительность 73 % при специфичности – 86 % (80–91 %) для РМП в исследуемых образцах. Диагностическая точность CRT мочи для РМП оказалась сопоставимой с требуемой FDA (Food and Drug Administration) для маркеров мочи. Однако для определения его диагностической роли при РМП необходимы дальнейшие исследования.

В исследованиях других авторов [4] объектом изучения стало качественное определение DEK-белка в ткани опухоли и моче больных с РМП. Ученые проводили изучение экспрессии DEK-протеина методом WB в 38 парах переходноклеточных карцином мочевого пузыря и нормальной окружающей ткани. Наличие DEK-белка в проходящей моче было проанализировано методом WB в 42 образцах мочи, собранной от пациентов с активной переходноклеточной карциномой мочевого пузыря, другими злокачественными опухолями мочевыводящего тракта и здоровых лиц. При этом DEK-протеин экспрессировался в 33 опухолях из 38 и не выявлялся в здоровой окружающей ткани. По данным представленной выборки, DEK-протеин экспрессировался в 100 % случаев опухолей с высокой степенью дифференцировки, 92 % опухолей средней степени дифференцировки и в 71 % случаев опухолей низкой степени дифференцировки. Далее было проанализировано 42 образца мочи больных с переходноклеточным РМП, доброкачественными опухолями урогенитального тракта и здоровых индивидуумов. При этом впервые было показано, что DEK-протеин представлен в моче больных с РМП. Приблизительно у 84 % пациентов с опухолью мочевого пузыря выявлялся онкопротеин DEK. По результатам данного пилотного исследования, наличие DEK-белка в моче потенциально является пригодным маркером РМП и поэтому может использоваться в скрининге РМП как неинвазивный метод.

Таким образом, несмотря на многообразие потенциальных онкомаркеров, диагностическая значимость их при РМП остается малоизученной. Требуется проведение исследований для выявления специфичных маркеров, которые могут быть включены в стандарты обследования пациентов с РМП.

Список литературы

1. Бабаян, А. Ю. Молекулярно-генетические маркеры как факторы прогноза течения поверхностного рака мочевого пузыря / А. Ю. Бабаян, С. В. Башкатов, О. Б. Карякин и др. // Онкоурология. – 2009. – № 3. – С. 19–24.
2. Корнеев, И. А. Оценка факторов риска у больных раком мочевого пузыря : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Корнеев. – СПб., 1996. – 21 с.
3. Broders, A. C. Epithelioma of genitourinary organs / A. C. Broders // Ann. Surg. – 1922. – Vol. 75. – P. 574.
4. Datta, A. Oncoprotein DEK as a tissue and urinary biomarker for bladder cancer / A. Datta, M. E. Adelson, Y. Mogilevkin et al. // BMC Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 234.

5. Glas, A. S. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review / A. S. Glas, D. Roos, M. Deutekom et al. // *The Journal of Urology*. – 2003. – Vol. 169. – P. 1975–1982.
6. Gutierrez Banos, J. L. Usefulness of the BTA STAT test for the diagnosis of bladder cancer / J. L. Gutierrez Banos, M. del Henar Rebollo Rodrigo, F. M. Antolin Juarez, B. M. Garcia // *Urology*. – 2001. – Vol. 57, № 4. – P. 685–689.
7. Hautmann, S. Immunocyt and the HA-HAase urine tests for the detection of bladder cancer : a side-by-side comparison / S. Hautmann, M. Toma, M. F. Lorenzo Gomez et al. // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol. 46, № 4. – P. 466–471.
8. Irani, J. BTA stat and BTA TRAK : a comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder / J. Irani, F. Desgrandchamps, C. Millet et al. // *Eur. Urol.* – 1999. – Vol. 35. – P. 89–92.
9. Jovanovic, M. Evaluation of the Bard BTA-test in the diagnosis of upper urinary tract tumours / M. Jovanovic, J. Hadzi-Djokic, Z. Dzamic et al. // *Acta Chirurgica Iugoslavica*. – 2007. – Vol. 54, № 4. – P. 19–24.
10. Kageyama, S. Identification by Proteomic Analysis of Calreticulin as a Marker for Bladder Cancer and Evaluation of the Diagnostic Accuracy of Its Detection in Urine / S. Kageyama, T. Isono, H. Iwaki et al. // *Clinical Chemistry*. – 2004. – Vol. 50. – P. 857–866.
11. Lokeshwar, V. B. HYAL1 hyaluronidase : a molecular determinant of bladder tumor growth and invasion / V. B. Lokeshwar, W. H. Cerwinka, B. L. Lokeshwar // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65, № 6. – P. 2243–2250.
12. Linden, M. Proteomic analysis of urinary biomarker candidates for nonmuscle invasive bladder cancer / M. Linden, S. B. Lind, C. Mayrhofer et al. // *Proteomics*. – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 135–144.
13. Lokeshwar, V. B. Bladder tumor markers beyond cytology : International Consensus Panel on bladder tumor markers / V. B. Lokeshwar, T. Habuchi, H. B. Grossman et al. // *Urology*. – 2005. – Vol. 66. – P. 35–63.
14. Lokeshwar, V. B. Current bladder tumor tests : does their projected utility fulfill clinical necessity? / V. B. Lokeshwar, M. S. Soloway // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 165. – P. 1067–1077.
15. Conrotto, P. Proteomic approaches in biological and medical sciences : principles and applications / P. Conrotto, S. Souchelnytskyi // *Exp. Oncol.* – 2008. – Vol. 30, № 3. – P. 171–180.
16. Meyers-Irvin, J. Use of the novel marker BLCA-1 for the detection of bladder cancer / J. Meyers-Irvin, D. Landsittel, R. Gertzenberg // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 64–68.
17. Mian, C. Comparison of two qualitative assays, the UBC rapid test and the BTA stat test, in the diagnosis of urothelial cell carcinoma of the bladder / C. Mian, M. Lodde, A. Haitel et al. // *Urology*. – 2000. – Vol. 56. – P. 228–231.
18. Ramakumar, S. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer / S. Ramakumar, J. Bhuiyan, J. A. Besse et al. // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161, № 2. – P. 388–394.
19. Ross, J. S. Ancillary methods for the detection of recurrent urothelial neoplasia / J. S. Ross, M. B. Cohen // *Cancer*. – 2000. – Vol. 90. – P. 75–86.
20. Sarosdy, M. F. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat Test / M. F. Sarosdy, M. A. Hudson, W. J. Ellis et al. // *Urology*. – 1997. – Vol. 50. – P. 349–353.
21. Serretta, V. Urinary BTA-stat, BTA-trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder / V. Serretta, G. Pomara, I. Rizzo, et al. // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 419–425.
22. Tetu, B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine / B. Tetu // *Modern Pathology*. – 2009. – Vol. 22. – P. 53–59.
23. Volpe, A. Bladder tumor markers: a review of the literature / A. Volpe, M. Racioppi, D. D'Agostino et al. // *The International Journal of Biological Markers*. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 249–261.
24. Vrooman, O. P. J. Molecular markers for detection, surveillance and prognostication of bladder cancer. Review Article / O. P. J. Vrooman, J. A. Witjes // *International Journal of Urology*. – 2009. – Vol. 16. – P. 234–243.
25. Yang, N. Urinary glycoprotein biomarker discovery for bladder cancer detection using LC/MS-MS and label-free quantification / N. Yang, S. Feng, K. Shedden et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 3349–3359.

Майсков Илья Игоревич, аспирант кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-927-229-43-34, e-mail: mayskov_ilya@mail.ru.

Попков Владимир Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой урологии, ректор, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: (8452) 27-33-70, e-mail: meduniv@sgmu.ru.

Блюмберг Борис Исаакович, профессор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: (8452) 27-33-70, e-mail: meduniv@sgmu.ru.

Бриль Григорий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: (8452) 27-33-70, e-mail: meduniv@sgmu.ru.

УДК 618.39:616.9-07

© В.С. Орлова, А.А. Должиков, И.В. Калашникова, Ю.И. Набережнев, С.Ю. Шеховская, 2013

**В.С. Орлова, А.А. Должиков, И.В. Калашникова,
Ю.И. Набережнев, С.Ю. Шеховская**

**СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ
ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ БИОТОПОВ
В НЕДОНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ***

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Минобрнауки России

Рассмотрены данные, отражающие современные взгляды ученых на проблему преждевременных родов инфекционного генеза. Проанализирована роль грамотрицательной анаэробной микрофлоры периодонтальных пространств в досрочном прерывании беременности на фоне преждевременного излития вод. Предполагается, что бактерии периодонтальных биотопов и их вирулентные факторы индуцируют местный иммунный ответ в виде выброса провоспалительных цитокинов. Если иммунный ответ не способен локализовать инфекцию, она приобретает системный характер путем циркуляции в крови и вызывает иммунный ответ организма на системном уровне. Усиленная продукция цитокинов в области фето-плацентарного комплекса способствует разрыву плодовых оболочек и инициирует сокращение матки, вызывая родовую деятельность.

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, преждевременный разрыв оболочек, микрофлора периодонта.

**V.S. Orlova, A.A. Dolzhikov, I.V. Kalashnikova,
Yu.I. Naberezhnev, S.Yu. Shekhovskaya**

**THE MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENIC ROLE
OF INFECTIOUS AGENTS OF PERIODONTAL BIOTOPES IN THE PREMATURITY**

The modern views of scientists on the problem of premature birth of infectious origin are presented. The role of gram-negative anaerobic microflora of periodontal spaces was examined in the early termination of pregnancy with premature rupture of water. It was assumed that periodontal bacteria and virulence factors induced the local immune response in the form of proinflammatory cytokines. If the immune response was not able to localize the infection, it became systemic, circulating in the blood and caused the body immune response at the systemic level. Cytokine production in the field of placenta promoted rupture of amniotic membrane and triggers contractions of the uterus causing generic activities.

Key words: pregnancy, preterm labor, premature rupture of the membranes, microflora of periodontal.

С инфицированием плодного яйца в современном акушерстве связаны многие осложнения и неблагоприятные исходы беременности. В ранние сроки они представлены самопроизвольными вы-

* Статья подготовлена в рамках выполнения ГК № 02.740.11.0712.

кидышами, неразвивающейся беременностью, пороками развития эмбриона. В более поздние сроки вследствие внутриутробного инфицирования могут быть плацентарная недостаточность, задержка развития и антенатальная гибель плода, гестозы, преждевременное отслоение плаценты, преждевременное излитие вод, индуцирующее преждевременное развитие родовой деятельности. Последствия усугубляются, если внутриамниотическая инфекция сочетается с недоношенностью [5, 23]. На долю недоношенных детей, для которых характерны незрелость и низкая масса при рождении – основные факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов, приходится до 70 % ранней неонатальной и 65–75 % детской смертности, мертворождаемость при преждевременных родах в 8–13 раз выше по сравнению с аналогичным показателем при своевременных родах. Перинатальная смертность недоношенных плодов и новорожденных в России в 1990 г. превышала аналогичный показатель среди доношенных плодов и новорожденных в 16,2 раза (147,1‰ и 9,1‰), в 2006 г. – в 17,1 раза (80,4‰ и 4,7‰, соответственно).

В течение последних десятилетий в англоязычной литературе не угасает интерес к причинно-следственной связи преждевременных родов с болезнями периодонта. Практическая значимость данного вопроса определяется тем, что, несмотря на предпринимаемые профилактические меры на этапе предгравидарной подготовки и во время беременности, преждевременные роды во всех странах остаются важнейшей проблемой охраны здоровья матери и ребенка [9].

Научные исследования в этой области проводятся с целью изучения причин и механизмов, которые приводят к преждевременному родоразрешению и задержке развития плода. К настоящему времени стали более понятны многие причины преждевременных родов и механизмы их развития в зависимости от срока прерываемой беременности. Около 30–40 % досрочных родоразрешений обусловлены инфекцией, особенно в случаях преждевременного излития вод.

Основным источником инфицирования плодного яйца традиционно признается урогенитальный тракт, расположенный в непосредственной близости от плодово-плацентарной системы. По данным R.L. Goldenberg et al. (2006), мочеполовые инфекции ответственны за развитие каждого второго-третьего случая преждевременных родов, хотя не отрицается роль других, таких, как вирусные дыхательные, кишечные инфекции, которые также могут способствовать развитию преждевременных родов [7]. В нашей стране, судя по доступным источникам литературы, изучается преимущественно восходящий путь инфицирования. Однако в практическом здравоохранении беременные обследуются преимущественно с целью выявления инфицирования урогенитального тракта. При этом при преждевременных родах инфекционного генеза более чем у 20 % женщин инфекционный агент в урогенитальном тракте не обнаруживается, в 50 % случаев преждевременных родов причина их остается неизвестной [1]. При отсутствии клинически выраженной инфекции мочеполового тракта и отрицательных результатах лабораторного обследования можно предположить, что в этих случаях играет роль инфекция, отдаленная от фето-плацентарного комплекса и мочеполового тракта.

Так появилась гипотеза о существовании в организме женщины экстрагенитального очага патогенных и/или условно-патогенных микроорганизмов, способных в определенных условиях перемещаться к матке и плодному яйцу, вызывая прерывание беременности. Эта концепция была сформулирована еще в 1891 г. W.D. Miller – первым автором теории «локальной инфекции», которая базировалась на предположении, что инфекция ротовой полости ответственна за развитие системных и очаговых воспалительных процессов, таких, как тонзиллит, пневмония, эндокардит, сепсис [2]. Однако ввиду отсутствия научных доказательств выдвинутая теория была забыта, хотя в последующем к этой идее возвращались неоднократно, но также безуспешно.

В последние десятилетия в связи с развитием клинической микробиологии стала возможной микроскопическая и бактериологическая идентификация микроорганизмов, что позволило по-новому взглянуть на периодонтальные пространства как источник инфекции, способной вызвать повреждение органов и систем, в том числе и прерывание беременности. Согласно последним исследованиям, в периодонтальном биотопе могут находиться одновременно до 10^{11} различных видов микроорганизмов, подавляющее большинство из которых представлено грамотрицательной анаэробной микрофлорой [8, 21]. Риск попадания их в системный кровоток достаточно высок, поскольку периодонтальные ткани имеют обильную васкуляризацию. Чаще всего транслокация микроорганизмов в системный кровоток происходит при повреждении сосудов во время лечения зубов.

Однако, несмотря на значительную обсемененность периодонтальных пространств и практически беспрепятственную возможность попадания микроорганизмов в системный кровоток, поражение внутренних органов и систем происходит не всегда благодаря комплексу защитных барьеров, который включает в себя физический, электрический, антибактериальный и иммунологический компо-

ненты. Первый защитный рубеж представлен поверхностным эпителием, отграничивающим сосудистое русло от микроорганизмов, второй определяется разницей электрического потенциала между клетками организма и бактериями, третий распределен в слизистой оболочке полости рта в виде пептидного антибиотика, иммунологический компонент представлен ретикулоэндотелиальной системой. Нормальное функционирование и правильное взаимодействие всех перечисленных механизмов защиты препятствует развитию патогенной и условно-патогенной микрофлоры в периодонтальных пространствах. В этих условиях в системный кровоток могут проникать лишь единичные факультативные бактерии, неспособные вызвать воспалительную реакцию, которые обычно уничтожаются ретикулоэндотелиальной системой в течение нескольких минут [16].

В случае ослабления защитных механизмов концентрация микроорганизмов в крови может возрастать в десятки раз. При наличии периодонтита – источника постоянного поступления патогенной и условно-патогенной микрофлоры организм отвечает системной воспалительной реакцией, выраженность которой зависит от степени активности механизмов ее развития: прямого бактериального повреждения органов, разрушения здоровых тканей эндотоксинами, выделяемыми в случае гибели микроорганизмов, системного воздействия цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов. Выраженность воспалительной реакции повышается у лиц, находящихся в иммуносупрессивном состоянии, к числу которых относится и беременность.

Поражения периодонта широко распространены среди населения. Воспалительный процесс части слизистой оболочки десны, которая окружает зуб и покрывает альвеолярную кость (гингивит), инициируется зубным налетом. При отсутствии адекватной гигиены периодонтальные бактерии накапливаются в десневых карманах зубов в виде организованной структуры – бактериальной биологической пленки, именуемой в специальных зарубежных источниках *bacterial biofilm*. В зрелой биопленке бактерии приобретают множество вирулентных факторов, включая липосахариды (ЛПС), которые обладают способностью вызвать прямое разрушение тканей периодонта или стимулировать локальный воспалительный ответ. Последний, хотя и направлен на устранение инфекции, может привести к разрушению структур периодонта [3].

Во время беременности воспалительная реакция усиливается, приводит к отеку десны, которая может кровоточить. У беременных гингивит встречается в 100 % случаев. Развитие его и течение во время беременности усугубляется вследствие физиологических гормональных изменений, присущих гестации, хотя гистологически эти изменения совершенно не отличаются от тех, которые развиваются вне беременности [17]. Проявления гингивита беременных обычно становятся очевидными на втором месяце беременности и прогрессируют по мере ее развития, достигая пика на восьмом месяце. Накануне родов проявления гингивита обычно уменьшаются и после родов ткани становятся сопоставимы с тем состоянием, которое имело место до второго месяца беременности [10].

Клинические проявления гингивита при беременности могут носить ограниченный или распространенный характер, но самыми очевидными являются изменения, повреждающие передние зубы, несмотря на то, что больше зубного налета бывает на задних зубах [18]. Принимая во внимание существовавший ранее взгляд на обусловленность гингивита зубным налетом, Raber-Durlacher и соавторы (1994) углубленно изучили этот вопрос и пришли к заключению, что у беременных он определяется не увеличением зубного налета. Авторы связывают изменения в тканях десны с гормональной перестройкой организма, присущей беременности. Они обнаружили в тканях десны рецепторы к обоим гормонам – эстрогену и прогестерону, хотя им не удалось установить точно, каким образом увеличение уровня этих гормонов способствует развитию воспалительного процесса в десне [18]. Выдвинуто предположение, что изменения в тканях десны при беременности, возможно, связаны с фактом увеличения кровеносных сосудов; параллельно происходит перестройка в иммунной системе и/или в метаболизме соединительной ткани [10].

Хотя причинную роль определенного вида бактерий в развитии воспалительного процесса у беременных установить не представляется возможным, тем не менее, основными виновниками периодонтальной болезни являются грамотрицательные анаэробные бактерии, среди которых преобладают *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* (прежде бактероиды), *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. Обнаружение их роста с началом развития гингивита беременных позволяет исследователям предположить, что эти микроорганизмы способны использовать гормоны беременности, особенно прогестерон, как источник пищи [18].

Учитывая значительное влияние беременности на состояние тканей ротовой полости, логично допустить мысль обратного, причем негативного влияния периодонтальной болезни на исход беременности. Способность патогенных микроорганизмов периодонта и их вирулентных факторов к рас-

пространению по организму и индукции системного или локального воспалительного ответа заставили вернуться к теории «локальной инфекции», согласно которой периодонтальная болезнь может иметь последствия вдали от периодонтальных тканей. Начиная с 1990-х годов, в разных странах проведены многочисленные экспериментальные (на животных) и клинические исследования, преследовавшие цель – установить причинно-следственные связи между состоянием периодонта и исходами беременности. Однако исследователи не пришли к единой точке зрения, условно можно выделить три варианта мнений.

Одна группа ученых, и их большинство, обнаружила безусловную связь между болезнью периодонта как источника инфекции и преждевременными родами [9, 13, 15, 16, 25]. S. Offenbacher и соавторы (1996) [15] опубликовали результаты научного исследования типа «случай-контроль», которые свидетельствовали, что периодонтит является статистически значимым фактором риска для преждевременного родоразрешения и рождения маловесных новорожденных. У матерей, страдавших периодонтальной болезнью, потенциальный риск преждевременных родов был выше в 7–8 раз. Более поздние исследования (2006) [16] позволили этим авторам заключить, что прогрессирующее течение периодонтальной болезни во время беременности может служить прогнозом ранних преждевременных родов до 32 недель беременности. В исследовании, проведенном M.K. Jeffcoat с соавторами (2001) [9], выявлена аналогичная зависимость: у беременных с наличием выраженных признаков периодонтальной болезни на сроке беременности 21–24 недели, частота преждевременных родов до 37 недель увеличивалась в 4 раза, а до 32 недель – в 7 раз. P.N. Madianos и соавторы (2001) [12] установили, что риск ранних преждевременных родов у женщин, у которых клиническое течение периодонтальной болезни во время беременности ухудшается, возрастает в 11 раз по сравнению с беременными, имеющими хорошее периодонтальное здоровье.

Вторая категория исследователей, не получив достоверных результатов, тем не менее допускает ассоциативные связи между состоянием здоровья периодонтальных пазух и исходами беременности [11, 19, 22]. И, наконец, третья категория исследователей не обнаружила обсуждаемых связей [4, 14, 20, 24]. Более того, E.S. Davenport и соавторы (1998) [4] нашли даже снижение риска досрочного прерывания беременности с увеличением глубины десневого кармана. S. Moore и соавторы (2004) [14], не обнаружив связи между периодонтальной болезнью и преждевременными родами, все-таки признали повышение частоты поздних самопроизвольных выкидышей даже при слабо выраженных клинических признаках инфицирования периодонтальных пространств.

Тем не менее, эти ученые не отрицают, что различия в результатах исследований могли быть обусловлены особенностями методики исследования и формированием групп обследуемых женщин. Изучение под электронным микроскопом содержимого вагинального биотопа, амниотической полости и периодонтальных пространств установило, что микроорганизмы в этих средах расположены гомогенно в виде упомянутой выше биопленки – очень тонкого слоя микроорганизмов. Бактериологическая идентификация морфотипов биотопа, находящегося в подобном состоянии в обычных условиях, безусловно, затруднена.

Y.A. Vobetsis и соавторы (2006) [2] в своем аналитическом обзоре объясняют столь широкий диапазон мнений различием в подходах к выбору критериев диагностики периодонтальной болезни и оценки степени ее выраженности, малочисленностью клинических групп, неоднородностью их состава.

Обобщив результаты экспериментальных и клинических исследований, Y.A. Vobetsis и соавторы (2006) [2] предложили гипотетическую модель биологической связи между инфекцией периодонтальных биотопов матери и исходом беременности, которая заключается в следующем. Бактерии периодонтальных биотопов и их вирулентные факторы, в частности, ЛПС индуцируют местный (периодонтальный) иммунный ответ в виде выброса провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL-1 β и IL-6); альфа-фактора некроза опухоли (TNF α) и особенно простагландина E₂ (PGE₂), а также выработку антител против бактерий. Если этот иммунный ответ в комплексе с нейтрофилами не способен будет локализовать инфекцию (что должно проявиться низким уровнем материнских IgG на бактерии), тогда бактерии и/или их вирулентные факторы и провоспалительные цитокины могут приобрести системный характер путем циркуляции в крови. Об этом свидетельствовал бы клинический признак – кровоточивость при исследовании зубных карманов, усиливающаяся во время беременности. Присутствие бактерий в кровотоке инициирует организм хозяина ко второму раунду воспалительного ответа, но уже системного, главным образом к производству в большом количестве провоспалительных цитокинов и остро-фазовых реагентов, таких, как С-реактивный белок печени. В конечном счете, бактерии и/или их вирулентные факторы оказываются в области плаценты, где формируется следующий бактериальный очаг и появляется вероятность ее инфицирования. Новый воспали-

тельный ответ в виде повышенной продукции провоспалительных цитокинов ограничен на этот раз фето-плацентарным комплексом. Как и в периодонтальных тканях, цитокины, выработка которых направлена на борьбу с инфекцией, сами могут стать причиной разрушения тканей плаценты. Поскольку структурная целостность плаценты жизненно важна для нормального обмена питательными веществами между матерью и плодом, повреждение плацентарной ткани может способствовать замедлению роста плода, что может привести к рождению маловесного новорожденного. Кроме того, повреждение структуры плаценты может нарушить нормальный маточно-плацентарный кровоток, обуславливая тем самым развитие гестоза. Усиленная продукция провоспалительных цитокинов может способствовать преждевременному разрыву плодовых оболочек и сокращениям матки и приводить к выкидышу или преждевременным родам. Наконец, периодонтальные бактерии и/или их вирулентные факторы и провоспалительные цитокины могут преодолеть плацентарный барьер и попасть в плодовый кровоток. Там они могут индуцировать новый иммунный ответ со стороны плода, о чем будет свидетельствовать повышение уровня плодовых IgM к патогенным микроорганизмам периодонтальных пространств. Если плод не сможет подавить инфекцию, бактерии и/или их вирулентные факторы могут распространяться в различные ткани его организма и вызывать там локальные воспалительные ответы, а, следовательно, повреждение структуры плодовых тканей и систем. Степенью этих повреждений определяется жизнеспособность новорожденного в перинатальном периоде. Оставшиеся в живых могут иметь дефекты, которые могут поставить под угрозу качество их жизни [2].

В настоящее время механизм развития нормальной родовой деятельности при доношенном сроке связывают с местным внутриамниотическим повышением цитокинов в течение беременности до того уровня, пока не будет достигнут порог, при котором начинаются схватки. Присутствие инфекции сопровождается повышенной продукцией этих же цитокинов – физиологических медиаторов родов, накопление которых может вызвать преждевременный разрыв плодовых оболочек и сокращения матки при любом сроке беременности [6, 15], что подтверждается наблюдениями из практики. Развитие преждевременных родов часто бывает связано с потенциально субклинической инфекцией, кроме того, при преждевременных родах обнаруживается увеличенный уровень гистологических хориоамнионитов, что подтверждает связь преждевременного прерывания беременности с инфекцией.

Таким образом, выявление причинно-следственных связей между микрофлорой периодонтальных биотопов и исходами беременности имеет колоссальное значение не только в научном отношении, но, прежде всего, для нужд практического здравоохранения. В случае их подтверждения должен последовать пересмотр ряда аспектов предгравидарной и дородовой подготовки. Принимая во внимание неоднозначность взглядов ученых на выдвинутую гипотезу, следует согласиться с мнением тех авторов [2, 7, 25], которые настаивают на проведении многоцентровых исследований, что согласуется с принципами доказательной медицины.

Список литературы

1. Barros, F. C. Comparison of the causes and consequences of prematurely and intrauterine growth retardation : a longitudinal study in southern Brazil / F. C. Barros, S. R. Huttly, C. G. Victora et al. // *Pediatrics*. – 1992. – Vol. 90. – P. 238–244.
2. Bobetsis, Y. A. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications / Y. A. Bobetsis, S. P. Barros, S. Offenbacher // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006. – Vol. 137. – P. 7–13.
3. Darveau, R. P. The microbial challenge in periodontitis / R. P. Darveau, A. Tanner, R. C. Page // *Periodontol.* – 2000. – Vol. 1997, № 14. – P. 12–32.
4. Davenport, E. S. The East London study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants : study design and prevalence data / E. S. Davenport, C. E. Williams, J. A. Sterne et al. // *Ann. Periodontol.* – 1998. – Vol. 3. – P. 213–221.
5. Donald, H. M. Intrauterine infection and spontaneous midgestation abortion : is the spectrum of microorganisms similar to that in preterm labor? / H. M. Donald, H. M. Chambers // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 8. – P. 220–227.
6. Gibbs, R. S. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes : an overview / R. S. Gibbs // *Ann. Periodontol.* – 2001. – Vol. 6. – P. 153–163.
7. Goldenberg, R. L. Preterm birth and periodontal disease / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1925–1927.
8. Iacopino, A. M. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease : recent concepts involving serum lipids / A. M. Iacopino // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol. 71, № 8. – P. 1375–1384.

9. Jeffcoat, M. K. Periodontal infection and preterm birth : results of a prospective study / M. K. Jeffcoat, N. C. Geurs, M. S. Reddy et al. // JADA. – 2001. – Vol. 132, № 7. – P. 875–880.
10. Laine, M. A. Effect of pregnancy on periodontal and dental health / M. A. Laine // Acta Odontol. Scand. – 2002. – Vol. 60. – P. 257–264.
11. Louro, P. M. Periodontal disease in pregnancy and low birth weight / P. M. Louro, H. H. Fiori, P. L. Filho et al. // J. Pediatr. (Rio J.). – 2001. – Vol. 77, № 1. – P. 23–28.
12. Madianos, P. N. Maternal periodontitis and prematurity: maternal infection and fetal exposure / P. N. Madianos, S. Lieff, A. P. Murtha et al. // Ann. Periodontol. – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 175–182.
13. Modarres, S. Z. Periodontal health in mothers of preterm and term infants / S. Z. Modarres, B. Amooian, S. Mohamadi // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 157–161.
14. Moore, S. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome / S. Moore, M. Ide, P. Y. Coward et al. // Br. Dent. J. – 2004. – Vol. 197. – P. 251–258.
15. Offenbacher, S. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight / S. Offenbacher, V. Katz, G. Fertik et al. // J. Periodontol. – 1996. – Vol. 67, № 10. – P. 1103–1113.
16. Offenbacher, S. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery / S. Offenbacher, K. A. Boggess, A. P. Murtha et al. // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 107. – P. 29–36.
17. Pirie, M. Dental manifestations of pregnancy / M. Pirie, I. Cooke, G. Linden, C. Irvin // J. Obst. Gynaecol. – 2007. – Vol. 9. – P. 21–26.
18. Raber-Durlacher, J. E. Experimental gingivitis during pregnancy and postpartum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects / J. E. Raber-Durlacher, T. J. Steenbergen, U. Velden et al. // J. Clin. Periodontol. – 1994. – Vol. 21. – P. 549–558.
19. Romero, B. C. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns / B. C. Romero, C. S. Chiquito, L. E. Elejalde, C. B. Bernardoni // J. Periodontol. – 2002. – Vol. 73, № 10. – P. 1177–1183.
20. Russell, S. Periodontal status is unrelated to preterm low birth weight in a group of Caucasian German women / S. Russell, A. P. Dasanayake // J. Evid. Based. Dent. Pract. – 2006. – Vol. 6. – P. 240–241.
21. Scannapieco, F. A. Systemic effects of periodontal diseases / F. A. Scannapieco // Dent. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 533–550.
22. Sembene, M. Periodontal infection in pregnant women and low birth weight babies / M. Sembene, J. C. Moreau, M. M. Mbaye et al. // Odontostomatol. Trop. – 2000. – Vol. 23, № 89. – P. 19–22.
23. Stoll, B. J. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection / B. J. Stoll, N. I. Hansen, I. Adams-Chapman et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292, № 51 – P. 2357–2365.
24. Vettore, M. V. The Relationship between Periodontitis and Preterm Low Birthweight / M. V. Vettore, M. C. Leal, A. T. Leao et al. // J. Dent. Res. – 2008. – Vol. 87, № 1. – P. 73–78.
25. Xiong, X. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review / X. Xiong, P. Buekens, W. D. Fraser [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol. 113, № 2. – P. 135–143.

Орлова Валентина Семеновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 26-85-91, e-mail: valent.or@yandex.ru.

Должиков Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 52-38-05, e-mail: dolzhikov@bsu.edu.ru.

Калашникова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 26-85-91, e-mail: Ira_vrach@mail.ru.

Набережнев Юрий Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 26-85-91, e-mail: rubick@yandex.ru.

Шеховская Светлана Юрьевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, тел.: (4722) 26-85-91, e-mail: shehovs@mail.ru.

Э.А. Петросян¹, О.А. Терещенко¹, А.А. Боташев¹, Ю.В. Помещик²

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА РОЛЬ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА, ОСЛОЖНЕННОГО АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

²Институт молекулярных наук имени А.И. Виртанена, Университет Восточной Финляндии, Куопио, Финляндия

Проанализирована и обобщена информация о роли натрия гипохлорита при лечении перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом. Включение натрия гипохлорита в комплексную послеоперационную терапию перитонита, является патогенетически оправданным мероприятием. Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики синдрома эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа. Поэтому дальнейшее изучение проблемы и поиск новых, более эффективных методов и средств лечения перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, является актуальной проблемой современной абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: перитонит, абдоминальный сепсис, натрия гипохлорит.

E.A. Petrosyan, O.A. Tereshchenko, A.A. Botashev, Yu.V. Pomeshchik

THE CONTEMPORARY VIEWS ON THE ROLE OF SODIUM HYPOCHLORITE IN THE TREATMENT OF PERITONITIS COMPLICATED BY THE ABDOMINAL SEPSIS

There was analyzed and summarized information about the role of sodium hypochlorite in the treatment of peritonitis, complicated by the abdominal sepsis. The inclusion of sodium hypochlorite into the complex post-operative therapy of peritonitis was pathogenetically justified measure. The success of the treatment depended on the early diagnosis of endogenous intoxication syndrome and systemic inflammatory response. Further study of the problem and the search of new and effective ways and means of treatment of peritonitis complicated abdominal sepsis is an actual problem of modern abdominal surgery.

Key words: abdominal sepsis, peritonitis, sodium hypochlorite.

Актуальность проблемы лечения перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, обусловлена высокой частотой данного осложнения, увеличением удельного веса больных пожилого и старческого возраста, удручающе высокой летальностью [6, 7, 14, 20].

Перитонит представляет собой сложное переплетение местных и общих нарушений функций организма [14, 15], в основе которого лежит комплекс патофизиологических реакций, вызывающих синдром системной воспалительной реакции (ССВР) [7, 21], характеризующихся расстройством метаболизма, ведущих к эндогенной интоксикации, нарушению структурной организации мембран клеток и эндотелия сосудов, «срыву» защитных систем, формированию порочных аутокаталитических кругов с угрозой развития полиорганной недостаточности [20].

Общеизвестно, что в организме существует два основных детоксицирующих органа – печень, осуществляющая защиту организма посредством окислительных реакций, и микрофлора пищеварительного тракта, использующая для этих целей гидролитические восстановительные процессы.

Нарушение метаболических функций печени и системная воспалительная реакция при перитоните – ответная реакция организма на действие инфекционного агента, которая активирует ряд систем, направленных не только на элиминацию возбудителя, но и на ограничение его повреждающего действия [7, 14, 15, 20]. При этом снижение детоксицирующей функции печени может происходить из-за первичного повреждения эндотоксинами печеночных клеток, а также из-за срыва его компенсаторных и адаптационных механизмов в результате воздействия биологически активных веществ. Одновременно при перитоните происходит снижение детоксикационной функции микрофлоры желудочно-кишечного тракта с развитием дисбиоза, который способствует увеличению пропорции условно-патогенной микрофлоры и значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксина, представляющего собой липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий [5, 7].

Концепция синдрома системной воспалительной реакции в патогенезе перитонита является наиболее прогрессивной и дает качественно новый подход к выбору лечебной тактики [20, 21].

В 1986 г. [24] была выдвинута гипотеза развития полиорганной недостаточности в результате изменения проницаемости слизистой оболочки кишечника, которая приводит к транслокации микрофлоры и эндотоксинов в системный кровоток, к активации нейтрофилов, выбросу медиаторов воспаления – цитокинов, эйкосаноидов, расстройству органной перфузии и дисфункции эндотелия [16, 25]. Согласно данной концепции, лечебная программа должна строиться с учетом не только распространенности и тяжести заболевания, но и степени кишечной недостаточности [5], которая формируется задолго до операции и включает в себя нарушение пищеварительно-транспортного конвейера (двигательной, секреторной, всасывательной и барьерной функций кишечника). Именно синдром кишечной недостаточности обуславливает высокую летальность при перитоните в связи с прогрессирующей эндогенной интоксикацией и связанными с ней полиорганными нарушениями.

Таким образом, при перитоните желудочно-кишечный тракт становится источником эндогенной интоксикации бактериальной и дисметаболической природы, что создает условия для неконтролируемой транслокации условно-патогенной микрофлоры в брюшную полость и системный кровоток с развитием абдоминального сепсиса.

Подобное развитие заболевания требует применения комбинированного лечения, при котором производится хирургическое вмешательство, направленное на устранение источника перитонита, санацию брюшной полости, антибактериальную, иммуно- и эфферентную терапию [3, 4, 6, 17, 19].

Интраоперационная санация брюшной полости является одним из важных компонентов комплексной терапии перитонита [2, 6, 14, 18, 23]. В настоящее время в хирургии используется большой ассортимент антисептиков для санации брюшной полости, одним из которых является раствор натрия гипохлорита [18], который является естественным агентом нейтрофильных гранулоцитов.

Известно, что инфекционно-воспалительный процесс во всех фазах его развития является ферментативным, где ведущая роль в подавлении жизнедеятельности микроорганизмов принадлежит ферменту нейтрофильных лейкоцитов – миелопероксидазе- H_2O_2 , и одному из окисляемых кофакторов (хлор, бром, йод) [9, 22, 25]. Считается, что после адсорбции миелопероксидазы на поверхности микроорганизма указанные продукты катализа непосредственно атакуют бактериальную клетку, где основным окисляющим компонентом является хлорноватистая кислота ($HOCl$), продуцируемая нейтрофильными гранулоцитами. При взаимодействии $HOCl$ с аминоклассами свободных аминокислот, пептидов, белков образуются хлораминовые производные соответствующих соединений [22]. Гипохлорит и хлораминовые производные биогенных соединений могут образовываться при активации нейтрофилов локально в достаточно больших концентрациях [10, 13], что вызывает выраженный бактерицидный эффект в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов [11].

К преимуществам натрия гипохлорита относят широкий спектр действия, отсутствие антибиотикорезистентности, потенцирование действия антибактериальных препаратов на микробную клетку, низкую стоимость [2, 11, 16, 19]. Недостатком препарата является недостаточный пролонгированный эффект в результате его инактивации [11, 19] и повреждение мезотелия брюшины [12]. С целью коррекции данных недостатков в клинико-экспериментальных исследованиях [18] для интраоперационной санации брюшной полости при лечении распространенного перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, была предложена иммобилизованная форма 0,03 % раствора натрия гипохлорита в геле карбоксиметилцеллюлозы. Предложенная форма обладает выраженным пролонгированным противовоспалительным и противоспаечным действием, биологически инертна и не оказывает негативного воздействия на функции организма. В.С. Суковатых и соавторами установлено, что при применении иммобилизованной формы натрия гипохлорита при санации брюшной полости у больных с перитонитом в 2 раза быстрее происходит восстановление пропульсивной способности кишечника, в 1,8 раза снижается выраженность интоксикационного синдрома, на 16,8 % уменьшается количество послеоперационных осложнений, на 10,2 % снижается летальность больных и в 2,4 раза уменьшается выраженность спаечного процесса относительно водного раствора натрия гипохлорита [18].

Другим не менее важным аспектом острого перитонита является борьба с интоксикацией [4, 6, 8, 14, 23]. Одним из ведущих патогенетических механизмов развития эндогенной интоксикации при перитоните является поражение печени, в частности, угнетение митохондриально-монооксигеназной системы, которая обеспечивает инактивацию ксенобиотиков и токсических продуктов метаболизма [8]. Встраивающийся в гидрофобную молекулу атом кислорода натрия гипохлорита создает в ее структуре отрицательно заряженный радикал, вследствие чего молекула становится гидрофильной и легко элиминируется [2, 11].

Применение метода непрямого электрохимического окисления крови с использованием натрия гипохлорита при лечении перитонита до настоящего времени является одним из наиболее привлекаемых методов физико-химической гемокоррекции [2, 8, 11, 19]. Метод моделирует работу микросомально-монооксигеназного окисления токсичных метаболитов цитохромом Р-450 печени [8, 11]. Однако до настоящего времени в литературе нет единодушия относительно оптимальной концентрации натрия гипохлорита при полостном и внутривенном применении, недостаточно изучен механизм его терапевтического воздействия.

Основную роль в развитии эндогенной интоксикации играют так называемые молекулы средней массы с молекулярной массой от 500 до 5000 Да [7, 8]. Многие из них ингибируют процессы биосинтеза белка, эритропоэз и лейкопоэз, угнетают глюконеогенез, нарушают тканевое дыхание, вызывают иммунотоксические реакции, подавляют активность микросомально-монооксигеназной системы печени, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, нарушают структурно-функциональную организацию мембран клеток крови и эндотелия сосудов, вызывают расстройство микроциркуляции, угнетают фагоцитоз и др. [8, 9, 11, 14, 16, 19, 22]. Попадая в легкие, с одной стороны, они подвергаются биодegradации, а с другой – запускают механизмы аутодеструкции и развития эндотоксемии. Поскольку именно количественное накопление токсических агентов в кровотоке приводит к генерализации программной составляющей воспаления, развитие эндогенной интоксикации является ранним этапом ССВР, а синдром эндогенной интоксикации – синоним ССВР.

Общеизвестно, что характер изменения ССВР в большей мере определяется состоянием сосудистого эндотелия [14, 15, 16], которое обеспечивает текучесть крови, предотвращая контакт между ее клеточными элементами и прокоагулянтами субэндотелия через экспрессию адгезивных молекул (гепариноподобных молекул, ингибиторов тканевого фактора, тромбомодулина), находящихся на поверхности клеточных мембран. Нарушение функций эндотелиальных клеток, как правило, связано с их активацией, которая может быть индуцирована цитокинами, процессами перекисного окисления липидов или протеолиза [3, 15]. Одновременно установлено, что цитокины, тромбин, а также гипоксия являются индукторами синтеза тканевого фактора (ТФ) эндотелиальными клетками, стимулирующего синтез ингибитора активатора плазминогена (РАI-1), приводят к повышению прокоагулянтных и снижению профибринолитических свойств эндотелия [16]. Направленность этого процесса будет зависеть от полноты присутствия активирующих стимулов и их концентрации. Под действием таких факторов, как TNF- α и IL-1, эндотелиальные клетки теряют тромбомодулин и гепариноподобные молекулы. Одновременно TNF- α , IL-1 и фактор активации тромбоцитов (PAF) способствуют образованию индуцибельной (iNOS) синтазы, которая способствует уменьшению агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов. Как TNF- α , так и IL-1, индуцируя прокоагулянтную активность, облегчают тромбообразование, ингибируя тромбомодулин/протеин С антикоагулянтный путь, а также блокируют растворение фибрина путем стимуляции РАI-1 типа I, что ведет к закупорке сосудов и локальному прекращению кровотока непосредственно в очаге инфекции.

Применение метода непрямого электрохимического окисления крови с использованием натрия гипохлорита приводит к инактивации токсичных соединений, как адсорбированных на поверхности эритроцитов и эндотелия, так и растворенных в плазме [11, 16, 19], что увеличивает эластичность клеток, улучшает реологические свойства крови и, как следствие, ее газотранспортную функцию. Метод непрямого электрохимического окисления крови с применением натрия гипохлорита оказывает фибринолитическое и гипокоагуляционное действие, активирует циклогеназное окисление мембран тромбоцитов, модифицирует простагландины, ингибирует агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов [2, 10, 11, 13, 19]. После однократной инфузии натрия гипохлорита на 30–56 % возрастает фибринолитическая активность, на 16–20 % уменьшается агрегация тромбоцитов и на 12–21 % снижается вязкость крови, что обеспечивает улучшение микроциркуляции [19]. Существует мнение, что для устранения некоторых тромбозов необходимы генерализованная инактивация тромбоцитарных клеток, ингибирование их функций независимо от природы стимула и механизма клеточной сигнализации [13]. Не исключено, что эффект подавления агрегации тромбоцитов происходит через активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Ясно также, что этого можно достичь путем трансформации структуры плазматической мембраны тромбоцита в целом. Конкретно это может осуществляться, например, при химической модификации мембранных сульфгидрильных групп и аминок групп. Более того, известно, что различные клетки крови оказывают влияние друг на друга путем продукции в окружающую среду стимулирующих или ингибирующих соединений [20]. Механизм подавления агрегации тромбоцитов может осуществляться путем модификации плазматической мембраны тромбоцитов под действием как прямо-

го, так и опосредованного действия эндогенных ионов гипохлорита, способных реагировать с аминокислотными, иминогруппами и сульфгидрильными группами в составе плазматической мембраны тромбоцитов [10, 13, 25].

В работе Д.И. Рощупкина и соавторов [13] для выяснения природы компонентов плазмы, модификация которых определяет опосредованное действие натрия гипохлорита на мембрану тромбоцитов, было изучено влияние на агрегацию изолированных тромбоцитов белков сывороточного альбумина, фибриногена и аминокислоты аланина. Согласно спектрофотометрическим измерениям, сывороточный альбумин способен связывать N,N-дихлортаурин, что обуславливает изменение конформации белка. Можно предположить, что повышенная антиагрегантная эффективность хлораминов таурина в присутствии сывороточного альбумина есть результат специфического взаимодействия с тромбоцитами белково-хлораминового комплекса. Результаты исследования показали, что все эти соединения, подвергнутые предварительной модификации натрия гипохлоритом, вызывали ослабление агрегации тромбоцитов, хотя и несколько в меньшей степени, чем натрия гипохлорит, вводимый в смесь. Все это позволяет считать, что прямое действие натрия гипохлорита на тромбоциты сопряжено с его действием на плазматическую мембрану. Подавление изученных функций тромбоцитов ионами гипохлорита вызывается в сравнительно низкой концентрации, около 10 мкмоль, которые могут образовываться в крови локально при активации нейтрофильных гранулоцитов [10]. Интересно, что реакция выброса, а также циклооксигеназное ПОЛ угнетаются при низкой концентрации ионов гипохлорита сильнее, чем процесс агрегации клеток. Такое неодинаковое ингибирование различных процессов говорит о том, что действие ионов гипохлорита не сводится просто к инактивации тромбоцитарного рецептора и, тем самым, к прекращению действия тромбина. Возможно, при низких концентрациях ионов гипохлорита модифицируются, прежде всего, мембранные структуры, обеспечивающие функционирование механизмов внутриклеточной трансдукции сигнала. Отсюда можно предполагать, что первичный процесс, определяющий окислительную модификацию плазматической мембраны, – разрушение сульфгидрильных групп, происходит при низких концентрациях ионов гипохлорита. При высоких концентрациях ионов гипохлорита имеет место значительная модификация аминокислотных групп, что является одной из причин инактивации тромбоцитов.

Таким образом, плазматическая мембрана тромбоцитов, по-видимому, является основным компонентом в противоагрегационном действии ионов гипохлорита, а белки и аминокислоты плазмы – косвенными. Поэтому при патологических состояниях, сопровождающихся развитием оксидативного стресса, процессы окислительной модификации белков должны находиться под непрерывным лабораторным контролем.

В последние годы для предупреждения внутрисосудистого тромбообразования в хирургии нашли применение ковалентные антиагреганты (ингибиторы тромбоцитов) [1] и натрия гипохлорит, который при взаимодействии с аминокислотными группами свободных аминокислот, пептидов и белков образует N-хлораминокислоты [13]. Последние при окислении серосодержащих групп белков модифицируют плазматическую мембрану тромбоцитов [10], что приводит к ингибированию функциональной активности тромбоцитов.

Внутривенные инфузии натрия гипохлорита сопровождаются изменением свертывающего потенциала крови в сторону гипокоагуляции, снижается вязкость крови, уменьшается скорость агрегации тромбоцитов [19]. В ряде работ [1] были раскрыты механизмы воздействия натрия гипохлорита на некоторые компоненты свертывающей системы, что позволило при его применении снизить риск тромбообразования. При этом натрия гипохлорит рассматривается как высокоактивный антикоагулянт прямого действия [11]. В этом отношении натрий гипохлорит представляет собой эволюционный продукт противомикробной защиты нейтрофильных гранулоцитов и является достаточно перспективным препаратом. Использование современных клинико-лабораторных методов позволит расширить представления о механизме действия натрия гипохлорита и даст возможность оценить его эффективность при лечении данной патологии. Существенно, что при комбинации с другими методами эфферентной терапии (гемосорбцией, ультрафильтрацией, плазмаферезом) натрия гипохлорит потенцирует именно те эфферентные возможности, которые были «приоритетными» для соответствующего метода [19]. Эти данные свидетельствуют об актуальности разработки и патогенетическом обосновании комбинированного использования натрия гипохлорита при лечении перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом.

На основании вышесказанного при лечении перитонита наряду с наличием положительных эффектов при использовании эфферентных методов возникает целый ряд недостатков [4]. Тем не менее, по мнению большинства специалистов, эти методы при активной хирургической тактике

являются методами выбора [14, 15].

Настоящий обзор показал, что включение натрия гипохлорита в комплексную послеоперационную терапию перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, является патогенетически оправданным мероприятием. Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики синдрома эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа. Поэтому дальнейшее изучение проблемы и поиск новых, более эффективных методов и средств лечения перитонита, осложненного абдоминальным сепсисом, является актуальной проблемой современной абдоминальной хирургии.

Список литературы

1. Антонян, Н. А. Эноксипарин и гипохлорит натрия в коррекции нарушений гемостаза и микроциркуляции при перитоните : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Антонян. – М., 2000. – 25 с.
2. Бояринов, Г. А. Свойства и сферы применения натрия гипохлорита / Г. А. Бояринов, Н. Ю. Векслер // Эфферентная терапия. – 1997. – № 2. – С. 5–14.
3. Брискин, Б. С. Иммунная коррекция в хирургической практике / Б. С. Брискин, З. И. Савченко // Фарматека. – 2009. – № 16. – С. 31–37.
4. Ватазин, А. В. Фильтрационные и комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации при перитоните / А. В. Ватазин, И. В. Кривцова, А. И. Лобаков и др. – М. : М-Око, 1998. – 247 с.
5. Гаин, Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните : теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев. – Молодечно: Победа, 2001. – 268 с.
6. Гостищев, В. К. Распространенный гнойный перитонит : комплексный подход к лечению / В. К. Гостищев // Врач. – 2001. – № 6. – С. 32–33.
7. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции / И. А. Ерюхин, Б. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.
8. Лопаткин, Н. А. Эфферентные методы в медицине / Н. А. Лопаткин, Ю. М. Лопухин. – М. : Медицина, 1989. – 340 с.
9. Маянский Д. Н., Урсов И. Г. Лекции по клинической патологии : руководство для врачей. – Новосибирск : Сибирское отделение РАМН, 1997. – 249 с.
10. Мурина, М. А. Зависимость действия хлораминовых производных аминокислот от их структуры и окислительной способности на агрегацию тромбоцитов / М. А. Мурина, Н. А. Чудина, Д. И. Рощупкин и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – № 12. – С. 632–634.
11. Петросян, Э. А. Патогенетические принципы и обоснование лечения гнойно-хирургической инфекции методом непрямого электрохимического окисления : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Петросян. – Л., 1991. – 39 с.
12. Петросян, Э. А. Противоопухолевый эффект некоторых активных форм кислорода (ОС1-) / Э. А. Петросян, С. Б. Авакимян, Ж. К. Лопунова // Науч. труды Кубанского мед. ин-та «Морфология, клиника, диагностика и лечение предопухолевых процессов и опухолей». – Краснодар : Кубанский медицинский институт, 1990. – С. 34–38.
13. Рощупкин, Д. И. Избирательность ковалентного действия биохлораминовых антиагрегантов на обогащенную тромбоцитами плазму / Д. И. Рощупкин, М. А. Мурина, Н. Н. Кравченко, В. И. Сергиенко // Биофизика. – 2007. – № 3. – С. 527–533.
14. Савельев, В. С. Перитонит / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов. – М. : Литтерра, 2006. – 189 с.
15. Савельев, В. С. Сепсис : классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд. – М. : МИА, 2010. – 352 с.
16. Сергиенко, В. И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее коррекции при экспериментальном желчном перитоните / В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян, А. А. Боташев и др. // Хирургия. – 2012. – № 3. – С. 54–58.
17. Страчунский, Л. С., Козлов, С. Н. Современная антимикробная химиотерапия / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. – М. : Боргес, 2007. – 432 с.
18. Суковатых, Б. С. Имобилизованные формы гипохлорита натрия в комплексном лечении распространенного перитонита, осложненного тяжелым абдоминальным сепсисом / Б. С. Суковатых, Ю. Ю. Блинкова, С. А. Ештокина и др. // Анналы хирургии. – 2009. – № 2. – С. 59–63.

19. Федоровский, Н. М. Непрямая электрохимическая детоксикация (Окисление крови и плазмы в лечении хирургического эндотоксикоза) / Н. М. Федоровский. – М. : Медицина, 2004. – 143 с.
20. Berger, D. Management of abdominal sepsis / D. Berger, K. Buttenschoen // Langenbecks Arch. Surg. – 1998. – Vol. 383, № 1. – P. 35–43.
21. Bone, R. C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra et al. // Chest. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644–1655.
22. Klebanoff, S. J. Stimulation of the bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes by manganese / S. J. Klebanoff, K. G. Schlechte, A. M. Waltersdorph // J. Leukoc. Biol. (United States). – 1993. – Vol. 53. – № 6. – P. 666–672.
23. Kronborg, O. Surgical treatment of diffuse peritonitis caused by perforated perisigmoiditis. A prospective, randomized study / O. Kronborg // Ugeskr-Laeger. – 1994. – Vol. 14, № 7. – P. 970–973.
24. Meakins, J. L. The gastrointestinal tract : the «motor» OF MSOF / J. L. Meakins, J. S. Marshall // Arch. Surg. – 1986. – Vol. 121, № 2. – P. 197–201.
25. Thomas, K. M. Functional and ligand binding specificity of the rabbit neutrophil IL-8 receptor / K. M. Thomas, L. Taylor, G. Prado et al. // J. Immunol. – 1994. – Vol. 152. – № 5. – P. 2496–2500.

Петросян Эдуард Арутюнович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел. : 8-903-410-11-88, e-mail: superego_ksmu@mail.ru.

Терещенко Олег Анатольевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел. : 8-918-242-86-34, e-mail: cogrus@ksma.ru.

Боташев Алибек Амырбиевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, тел. : (861) 262-30-10, e-mail: cogrus@ksma.ru.

Помещик Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Института молекулярных наук имени А.И. Виртанена, Университет Восточной Финляндии (P.O. Box 1627, 70211 Куопио), тел.: +358-207-872-211, e-mail: yuriy.pomeshchik@mail.ru.

УДК 616.33-616-002.5(075.8)-616.98:578.828

© Е.С. Скворцова, Е.А. Бородулина, А.М. Осадчук, 2013

Е.С. Скворцова, Е.А. Бородулина, А.М. Осадчук

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОМОРБИДНОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Представлены эпидемиологические, клинические, патогенетические аспекты коморбидности язвенной болезни, туберкулеза легких и ВИЧ-инфекции. Показана общность факторов риска туберкулеза легких и язвенной болезни. При этом язвенная болезнь в 2 раза чаще развивается у пациентов с туберкулезом легких, но и туберкулез легких в 2 раза чаще развивается у пациентов с язвенной болезнью. *Helicobacter pylori*-ассоциированная язвенная болезнь чаще развивается у пациентов с туберкулезом легких, тогда как ВИЧ-инфицированные чаще подвержены заболеванию *Helicobacter pylori* – негативной язвенной болезнью. При этом язвенная болезнь у ВИЧ-инфицированных развивается реже, чем у больных с туберкулезом легких.

Ключевые слова: язвенная болезнь, ВИЧ-инфекция, туберкулез легких.

THE EPIDEMIOLOGIC AND COMORBIDITY PATHOGENETIC ASPECTS OF ULCERS, PULMONARY TUBERCULOSIS AND HIV-INFECTION

There was presented the epidemiological, clinical, pathogenetic aspects of comorbidity ulcers, pulmonary tuberculosis and HIV-infection. There were shown the common risk factors of pulmonary tuberculosis and ulcers. The peptic ulcer disease in 2 times more likely to develop in patients with pulmonary tuberculosis and tuberculosis of lungs in 2 times more likely to develop in patients with peptic ulcer were discovered and *H. pylori*-associated peptic ulcer disease were more likely to develop in patients with pulmonary tuberculosis, while more HIV-infected infection *H. pylori*-negative gastric ulcers. But the peptic ulcer disease in HIV-infected was less common than in patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: peptic ulcer disease, HIV infection, pulmonary tuberculosis.

Эпидемиологические особенности язвенной болезни у пациентов с туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией. Одной из основных проблем здоровья пациентов с туберкулезом легких (ТЛ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией, получающих химиотерапию, является синдром диспепсии, в значительной мере ухудшающий переносимость проводимой терапии ТЛ и, соответственно, прогноз основной патологии. По данным проведенных эпидемиологических исследований, у 18,6–60,0 % пациентов с ТЛ, получающих химиотерапию, регистрируется диспепсический синдром. Диспепсический синдром определяется не менее чем у 36 % больных, страдающих ТЛ [13]. Синдром диспепсии у пациентов с ТЛ и ВИЧ-инфекцией всегда имеет органическую основу и может быть обусловлен как поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и токсическим воздействием химиотерапии на центральную нервную систему. Одной из наиболее частых причин возникновения диспепсического синдрома у пациентов с ТЛ является язвенная болезнь (ЯБ), диагностирующаяся у 10,0–46,7 % больных [8, 9]. У большинства больных ЯБ предшествует ТЛ, но у 1/3 из них развивается на его фоне. ЯБ, предшествующая ТЛ, отличается обычным течением, характеризующимся типичным диспепсическим синдромом и сезонностью обострений, тогда как для ЯБ, возникшей на фоне ТЛ, свойственна малосимптомность, слабо выраженный синдром диспепсии, частая манифестация с осложнениями (кровотечение, пенетрация, прободение, перивисцериты, стеноз привратника, малигнизация) [2]. ЯБ, ТЛ и ВИЧ-инфекция – взаимоотягощающие заболевания. В.А. Кошечкин, З.А. Иванова (2007) констатируют, что ЯБ в 2 раза чаще развивается у пациентов с ТЛ, но и ТЛ в 2 раза чаще развивается у пациентов с ЯБ [4]. Возникновение туберкулеза у пациентов с ЯБ обусловлено выраженными нейрогуморальными расстройствами и нарушением обменных процессов, которые являются следствием частых обострений. Изменения процессов всасывания, витаминного обмена, секреторной и моторной функций ЖКТ после резекции желудка снижают сопротивляемость организма и создают предпосылки для развития вторичного заболевания. Наиболее опасными в отношении возникновения ТЛ являются первые 5–10 лет существования ЯБ или период непосредственно после ее оперативного лечения. Резекция желудка способствует активации или развитию ТЛ в 2–16 % случаев [2]. У пациентов с ЯБ, так же как у ВИЧ-инфицированных, ТЛ регистрируется значительно чаще, чем в среднем в популяции. При этом полости распада у пациентов с ТЛ, страдающих ЯБ, заживают значительно дольше, чем у пациентов без ЯБ. Аналогичный эффект на закрытие полостей распада у пациентов с ТЛ оказывает ВИЧ-инфекция и хронический гепатит [7]. ТЛ, протекающий в сочетании с ЯБ, даже при своевременном выявлении отличается склонностью к прогрессированию, деструкции легочной ткани и развитию фиброзно-кавернозного процесса. Прогрессирование идет медленно, но упорно. Излечение характеризуется формированием более выраженных остаточных изменений. У больных чаще определяют устойчивость микобактерий к лекарственным препаратам, их плохую переносимость. Для ТЛ у лиц, перенесших резекцию желудка, типична склонность к быстрому прогрессированию с возникновением множественных деструктивных изменений и бронхогенной диссеминации. Сочетание ТЛ и ЯБ обнаруживает клиническую картину, включающую в себя симптомы обоих заболеваний. При одновременном течении ТЛ и ЯБ в большей степени, чем при их изолированном течении выражены общая слабость, нарушение сна и аппетита, вегетативные расстройства, снижение массы тела, чаще в процесс вовлекаются другие органы и системы [2].

Аналогичные результаты по коморбидности ТЛ и заболеваний ЖКТ приводят иностранные ученые. Так, A.V. El'kin и соавторы (2005) в своих исследованиях показали, что сопутствующая патология у больных с ТЛ регистрируется в 77 % случаев. При этом частота верификации ЯБ при про-

грессирующем ТЛ увеличивается не менее, чем в 1,6 раза. Наличие ЯБ значительно увеличивает тяжесть послеоперационных осложнений хирургического лечения ТЛ, ухудшает долгосрочные результаты оперативного лечения ТЛ путем увеличения частоты послеоперационных рецидивов заболевания [17]. С другой стороны, Т. Уокоуата и соавторы (2004) приводят данные по частоте резекции желудка у больных с ТЛ. По их данным, она составляет 8 %, и с каждым годом этот показатель имеет тенденцию к увеличению. Авторы подчеркивают и обратную сторону «медали». После резекции желудка у больных, перенесших ТЛ, значительно увеличивается риск рецидива специфического процесса в легких. В то же время наличие ЯБ является очень серьезным препятствием для оперативного вмешательства у пациентов, страдающих ТЛ [25]. Некоторые исследования свидетельствуют о выравнивании частоты встречаемости язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) у пациентов с ТЛ [8, 10], тогда как в российской популяции ЯБЖ встречается не менее, чем в 4 раза реже, по сравнению с ЯБДК [5].

Актуальные и нерешенные проблемы этиологии и патогенеза язвенной болезни у пациентов с туберкулезом легких. Этиология и патогенез ЯБ у больных с ТЛ остаются недостаточно изученными. У пациентов с ЯБ определяются нейрогуморальные расстройства, нарушение обменных процессов, создающих фон для заболевания ТЛ. Предрасполагающими факторами язвообразования у больных ТЛ являются нарушение кровообращения в желудке и двенадцатиперстной кишке, развивающаяся тканевая гипоксия и гиперкапния, снижение регенеративной способности слизистой оболочки, дефицит местного иммунитета, прием туберкулостатиков, нарушение иммунного гомеостаза, нейрогуморальные расстройства, отягощающие социальные и поведенческие факторы, общие для ТЛ и ЯБ. Показано, что риск развития язвенного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке определяется длительностью и тяжестью течения ТЛ, наличием дыхательной и/или сердечной недостаточности у пациентов с патологией легких [2].

Данные о роли *Helicobacter pylori* (НР) в этиологии и патогенезе ЯБ у пациентов с ТЛ немногочисленны и противоречивы. Приводятся сведения о более частом распространении НР-инфекции у пациентов с ТЛ, что связано с общностью социально-экономических факторов развития данных инфекций (87,5 % против 61,4 %, соответственно) и возможной генетической предрасположенностью человеческого организма к совместной колонизации НР и палочкой Коха, ассоциирующейся с HLA-DQ серотипом [19]. С другой стороны, приводятся данные о более редкой диагностике НР-инфекции у пациентов с ТЛ по сравнению с распространенностью НР в популяции (52,9 % против 54,3 %, соответственно), что, возможно, определяется предшествующей химиотерапией [24]. Так, данные различных исследований свидетельствуют об эрадикации НР у части пациентов с ТЛ, получающих химиотерапию. Показано, что НР определяется у 73,3 % больных, принимающих противотуберкулезную химиотерапию менее 3 месяцев, у 65 % пациентов, получающих противотуберкулезную терапию более 3 месяцев. При этом НР обнаруживается у 69,8 % лиц контрольной группы [21].

Дефицит секреторного IgA является универсальным фактором риска развития, как ТЛ, так и ЯБ, способствуя колонизации слизистых патогенной флорой, активному поступлению в организм токсических веществ и аллергенов, активации иммунокомпетентных клеток и развитию хронического воспаления [23]. Другим наследственно обусловленным фактором риска развития, как ЯБ, так и ТЛ, является генетически закрепленный характер воспалительной реакции, связанный с функциональным полиморфизмом генов цитокинов. Аллель А2 полиморфизма 3953 А1/А2 гена IL-1 β и аллель G полиморфизма T-330G гена IL-2 ассоциированы с низкой продукцией соответствующих цитокинов, а аллель С полиморфизма A-1118C гена IL-12 – с активацией синтеза IL-12. При этом носительство первых двух полиморфных аллелей связано с повышенным риском клинической манифестации ТЛ, а гомозиготный по аллелю С генотип промоторного региона гена IL-12 играет протективную (защитную) роль по отношению к заболеванию ТЛ. Установлены аллельные варианты полиморфизмов иммунорегуляторных генов, ассоциированные с гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов IL-4 и TGF- β , увеличивающие вероятность развития туберкулеза [11]. Преобладание Th1 фенотипа, сопровождающееся повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов является одним из ведущих факторов возникновения хеликобактер-ассоциированной ЯБ. Доказано, что наличие полиморфизма 511C/T в промоторной области гена интерлейкина-1 β обуславливает риск возникновения ЯБ. Полиморфизм гена ФНО- α – 1031C и – 863A имеют высокий риск развития ЯБДК и ЯБЖ [3].

Существуют и другие общие факторы риска, общие для ЯБ и ТЛ. К ним относятся неполноценное питание, низкий социальный статус, безработица, сахарный диабет, иммунодефицитные состояния, хронические инфекции, стрессы, злоупотребление алкоголем, курение, наличие I группы крови [16]. Мужской пол является фактором риска развития ЯБ. Среди мужчин больше инфицированных

НР и пациентов с хроническим гастритом, служащим фоном для развития ЯБ. Соотношение мужчин и женщин при ЯБ колеблется от 2 : 1 до 3,1 : 1 [4]. Существуют статистические данные, подтверждающие более частую заболеваемость мужчин ТЛ по сравнению с женщинами. При этом заболеваемость мужчин и женщин относится как 2-3 : 1 [9].

ЯБ, ассоциированная с НР, чаще встречается у мужчин до 50-летнего возраста. Имеются данные о том, что только у 45 % пациентов старше 80 лет ЯБ ассоциирована с НР. У лиц старше 60 лет частота встречаемости НР-негативной ЯБ достигает 33–73 % всех случаев ЯБ лиц пожилого возраста [22]. Более частое развитие хеликобактернегативной ЯБ в пожилом возрасте объясняется ослаблением факторов защиты (ухудшение микроциркуляции, атрофические и метапластические изменения слизистой), ухудшением питания, более частым приемом препаратов, обладающим повреждающим действием на слизистую оболочку ЖКТ. Основным фактором, определяющим особенности клинического течения ЯБ у пожилых, является исходное состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемические гастропатии. Наиболее часто у пожилых ЯБ развивается на фоне выраженной дистрофии, атрофии слизистой оболочки гастродуоденальной области, признаков иммунодефицита. Все указанные факторы риска ЯБ у пациентов пожилого возраста способствуют заболеваемости туберкулезом, при этом лица старших возрастных групп входят в группу риска по заболеваемости ТЛ [20].

Одним из наиболее важных факторов риска возникновения ЯБ у пациентов с ТЛ является бронхообструктивный синдром (БОС), частота выявления которого зависит от длительности течения специфического процесса и от выраженности остаточных изменений в легких. Существенное влияние на частоту выявления БОС оказывает длительность специфического процесса. При впервые выявленном ТЛ БОС наблюдается у 57,4 % больных, при продолжительности заболевания свыше 4 лет – у 80 % пациентов. При этом БОС у пациентов с ТЛ рассматривается как параспецифическая реакция слизистой оболочки дыхательных путей, обусловленная рефлекторным влиянием туберкулезной интоксикации, связанным с раздражением вагуса, активацией биологически активных веществ, гиперсекрецией слизи, нарушением мукоцилиарного клиренса, возможным действием вредных факторов (курение, производственные и бытовые поллютанты), присоединением бактериальной (вирусной) инфекции, определяемой у 82 % пациентов [7]. При этом раздражение вагуса у пациентов с ТЛ и БОС способствует ulcerogenezу как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке.

Важное место в патогенезе ЯБ у пациентов ТЛ, сочетающимся с БОС, отводится системному воспалению. При БОС у пациентов с ТЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), концентрация которых нарастает по мере прогрессирования заболевания бронхообструкции. TNF- α индуцирует развитие воспалительной реакции в слизистой оболочке желудка, изменяет уровень циркулирующих гормонов, катаболических цитокинов, чувствительности тканей к данным факторам. TNF- α активирует фактор транскрипции NF- κ B, нарушающий процессы клеточного обновления в слизистой оболочке желудка, в сторону доминирования апоптоза над процессами дифференцировки эпителиоцитов желудка [18].

При ЯБ нередко индуцируется развитие рефлюкс-эзофагита, являющегося мощным фактором развития и прогрессии ТЛ. ТЛ провоцирует развитие эзофагеального рефлюкса, в том числе у пациентов с ЯБ, в значительной мере отягощающего течение туберкулезного процесса, за счет эндобронхита, нарушений мукоцилиарного дренажа и угнетения местного иммунитета. Аспирация желудочного содержимого является фактором риска развития пневмонии и БОС у больных с ТЛ [6].

Таким образом, факторы риска ЯБ и ТЛ не являются строго специфическими и могут вести к формированию различных заболеваний как в респираторной системе, так и за ее пределами. Вышесказанное позволяет сделать вывод о наличии общих факторов риска развития ЯБ и ТЛ, таких, как низкий социальный статус, курение, злоупотребление алкоголем, малобелковое низкокалорийное питание, мужской пол, высокая социальная нагрузка, загрязнение окружающей среды, профессиональные вредности, состояния с иммуносупрессией, интеркурентные заболевания, некоторые врожденные и приобретенные особенности диффузной эндокринной системы, наследственные факторы (генетически закрепленный характер воспалительной реакции, связанный с функциональным полиморфизмом генов цитокинов, дефицит IgA) гипоксия.

Актуальные аспекты эпидемиологии, этиологии и патогенеза язвенной болезни у ВИЧ-инфицированных, страдающих туберкулезом легких. Частота возникновения ЯБ у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, изучена недостаточно. Тем не менее, имеются единичные и противоречивые данные о частоте возникновении ЯБ у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ. Иссле-

дую распространенность патологии верхних отделов ЖКТ у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, Е.И. Трефилова (2012) диагностирует ЯБЖ у 10 % и ЯБДК не менее, чем у 7,1 % пациентов, что свидетельствует о выравнивании частоты встречаемости язв желудка и язв двенадцатиперстной кишки. При этом воспалительные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки регистрируются у 98 % обследованных больных [10]. Показано, что ЯБ и осложнения ЯБ у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, протекают малосимптомно. У ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, ЯБ нередко осложняется перфорацией, поздней диагностикой и чрезвычайно высокой летальностью по сравнению с группой больных ТЛ в сочетании с ЯБ [12].

Этиология и патогенез ЯБ у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, сложен и недостаточно изучен. В развитии ЯБ у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, участвуют все те же факторы ulcerogenesis, что и в патогенезе ЯБ у пациентов с ТЛ без ВИЧ-инфекции. Наибольшей трудностью является дифференциальная диагностика между ЯБ и патогенетически связанным с ВИЧ поражением ЖКТ. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки, патогенетически связанная с ВИЧ-инфекцией встречается относительно редко. При этом язвы желудка и двенадцатиперстной кишки наиболее часто ассоциированы с активацией цитомегаловирусной инфекции. Реже причиной возникновения язвенного поражения желудка и кишечника у ВИЧ-инфицированных являются герпетическая инфекция, токсоплазмоз, атипичные микобактериозы (криптоспоририоз), саркома Капоши, лимфомы [14], клинико-эндоскопические проявления которых следует отличать от ЯБ. Вследствие иммуносупрессии и гипоацидности слизистую оболочку желудка у ВИЧ-инфицированных могут колонизировать оппортунистические патогены, такие, как стрептококковая микрофлора, коринобактерии, стафилококки, способные вызывать гастрит и хроническую диарею. Большинство авторитетных источников свидетельствует о более редком обнаружении НР у ВИЧ-инфицированных по сравнению со средним популяционным значением (31–38 % против 69–75 %). Это связано с антагонистическим влиянием оппортунистической микрофлоры на НР и частым использованием антибактериальных препаратов у данной категории пациентов. Приводятся сведения, что ЯБ обнаруживается приблизительно у 5 % ВИЧ-инфицированных с симптомами диспепсии, что является более редким, чем в среднем в популяции. При этом эрозивные поражения желудка у ВИЧ-инфицированных встречаются в 17,8 % наблюдений, а язвенные – у 2,3 % больных; дуоденальные эрозии определяются у 18,5 % пациентов, а язвенное поражение двенадцатиперстной кишки у 2,6 % ВИЧ-инфицированных [15]. Отечественные источники указывают на тот факт, что ЯБ у ВИЧ-инфицированных диагностируется практически так же часто, как в среднем в российской популяции (10,8 %) [1]. Противоречивость данных по эпидемиологии, этиологии и патогенезу ЯБ у ВИЧ-инфицированных и у ВИЧ-инфицированных, страдающих ТЛ, диктует необходимость дальнейшего исследования взаимоотношений между указанными болезнями.

Список литературы

1. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге : ВИЧ/СПИД – информационно-аналитический бюллетень / под ред. Н. А. Белякова и В. В. Рассохина. – СПб. : Балтийский медицинский образовательный центр, – 2012. – № 1. – 80 с.
2. Гурылева, М. Э. Туберкулез и заболевания желудочно-кишечного тракта / М. Э. Гурылева, А. А. Визель // Фтизиатрия : национальное руководство / под ред. М. И. Перельмана. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 344–351.
3. Кононов, А. В. Полиморфизм генов цитокинов в развитии *Helicobacter pylori*-инфекции / А. В. Кононов, Е. Г. Поморгайло, Е. А. Потрохова и др. // Вестник российской академии медицинских наук. – 2010. – № 02. – С. 8–12.
4. Кошечкин, В. А. Туберкулез / В. А. Кошечкин, З. А. Иванова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
5. Лазебник, Л. Б. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (анализ статистических материалов) / Л. Б. Лазебник, М. Г. Гусейнзаде, И. А. Ли, Л. И. Ефремов // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 12–15.
6. Масленников, А. А. Особенности туберкулеза легких при сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Масленников. – М., 2005. – 24 с.
7. Морозова, Т. И. Иммунологическая и неспецифическая реактивность у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Т. И. Морозова, Л. Б. Худзик, А. П. Ребров // Проблемы туберкулеза. – 1995. – № 4. – С. 14–17.

8. Николаева, О. Д. Эффективность лечения пациентов с туберкулезом легких в сочетании с заболеваниями органов пищеварения / О. Д. Николаева // Украинський медичний часопис. – 2005. – № 3 (47). – С. 19–21.
9. Сацук, А. В. Особенности эпидемиологии и профилактики туберкулеза среди работников медицинских учреждений : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Сацук. – М., 2010. – 24 с.
10. Трефилъева, Е. И. Эндоскопическая диагностика заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с активной формой туберкулеза легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. И. Трефилъева. – М., 2012. – 24 с.
11. Узарова, О. И. Аллельный полиморфизм генов IFNG и TGFB как фактор модуляции секреции цитокинов и подверженности туберкулезу легких / О. И. Узарова, И. О. Наследникова, О. В. Воронкова и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 6. – С. 15–19.
12. Хань, Н. В. Острая хирургическая патология живота у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом / Н. В. Хань, П. В. Строганов, С. А. Гешелин // Український журнал хірургії. – 2011. – № 4 (13). – С. 215–218.
13. Холева, А. О. Синдром диспепсии у больных туберкулезом / А. О. Холева, О. А. Кузьмина, О. С. Таланова и др. // Медицинские науки. Клиническая медицина. – 2012. – № 3 (23). – С. 113–117.
14. Шахгильдян, В. И. Цитомегаловирусное поражение пищеварительного тракта у больных ВИЧ-инфекцией / В. И. Шахгильдян, О. А. Тишкевич, Ю. Г. Пархоменко и др. // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 11. – С. 14–20.
15. Boyle, B. A. Recent advances in the management and treatment of GI and hepatic diseases associated with HIV: Part I / B. A. Boyle // AIDS Read. – 2001. – Vol. 11, № 7. – P. 354–363.
16. Coker, R. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia : case-control study / R. Coker, M. McKee, R. Atun et al. // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 85–87.
17. El'kin, A. V. Outcomes of surgical treatment of patients with progressive pulmonary tuberculosis and concomitant diseases / A. V. El'kin, I. M. Repin, I. N. Levashev // Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. – 2005. – Vol. 11. – P. 22–25.
18. Kasahara, Y. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema / Y. Kasahara, R. M. Tuder, L. Taraseviciene-Stewart et al. // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106, № 11. – P. 1311–1319.
19. Philippou, N. Helicobacter pylori infection in patients with active pulmonary tuberculosis before the initiation of antituberculosis treatment / N. Philippou, A. Roussos, F. Tsimpoukas et al. // Annals Of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 16, № 1. – P. 49–52.
20. Rieder, H. L. Mortality from respiratory tuberculosis in Switzerland / H. L. Rieder, M. Zwahlen, H. Zimmermann // Soz. Präventivmed. – 1998. – Vol. 43. – P. 162–166.
21. Sanaka, M. No difference in seroprevalences of Helicobacter pylori infection between patients with pulmonary tuberculosis and those without / M. Sanaka, Y. Kuyama, M. Iwasaki et al. // J. Clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 27. – P. 331–334.
22. Teves, P. M. Characteristics of gastroduodenal ulcers in patients with negative biopsies for Helicobacter pylori / P. M. Teves, S. S. Ventura, E. M. Salgado // Acta Gastroenterol. Latinoam. – 2010. – Vol. 40, № 1. – P. 40–45.
23. Tjärnlund, A. Does IgA play a role in protection against pulmonary tuberculosis? // Licentiate thesis from the Department of Immunology Wenner-Gren Institute, Stockholm University / A. Tjärnlund. – Stockholm, Sweden, 2005. – 58 p.
24. Tsang, K. W. Extragastraduodenal conditions associated with Helicobacter pylori infection / K. W. Tsang, S. K. Lam // Hong Kong Med. J. – 1999. – Vol. 5, № 2. – P. 169–174.
25. Yokoyama, T. Tuberculosis associated with gastrectomy / T. Yokoyama, R. Sato, T. Rikimaru et al. // J. Infect. Chemother. 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 299–302.

Скворцова Екатерина Сергеевна, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 332-16-34, e-mail: info@samsmu.ru.

Бородулина Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, (846) 332-16-34, e-mail: info@samsmu.ru.

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 264-79-72, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

А.А. Алиева¹, Х.М. Галимзянов¹, А.В. Буркин^{1,2}, О.Н. Горева²

**ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», г. Астрахань

Представлены результаты исследования окислительно-восстановительных ферментов в нейтрофилах крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от гендерных особенностей. Для решения поставленных задач было проведено цитохимическое исследование дегидрогеназной активности нейтрофилов у 361 больного хроническим вирусным гепатитом С в динамике заболевания: до и после лечения.

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

A.A. Alieva, H.M. Galimzyanov, A.V. Burkin, O.N. Goreva

**THE GENDER FEATURES OF METABOLIC ACTIVITY
OF BLOOD NEUTROPHILS IN PATIENTS
WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

The results of study of oxidation-reduction enzymes in the blood neutrophils in patients with chronic viral hepatitis C, depending on the gender features are presented. To solve these problems of cytochemical study there was conducted dehydrogenase activity of neutrophils in 361 patients with chronic viral hepatitis C in the dynamics of the disease, before and after treatment.

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

Введение. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является существенной проблемой здравоохранения в России. Высокий уровень заболеваемости и хронизации инфекционного процесса, преимущественно молодой возраст больных инфицированных вирусом гепатита С, неблагоприятный прогноз на ближайшие десятилетия обуславливает серьезную значимость этой проблемы, переросшей из медицинской в социальную, представляющую угрозу для национальной безопасности страны [6, 9, 10, 11].

Организм человека – сложная иерархическая система, состоящая из клеточных структур, образующих целостный организм [1]. Рассматривая проблемы формирования здоровья с позиций фундаментального уровня организации – клеточного, получаем возможность вынести более детальное и объективное суждение о состоянии здоровья пациента [2, 3]. Изменения на клеточном уровне появляются зачастую до формирования клинических симптомов болезни и сохраняются некоторое время после их купирования [5, 7, 8].

Цель: изучить динамику метаболической активности нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от гендерных особенностей в динамике лечения.

Задачи исследования:

- изучить активность окислительно-восстановительных ферментов в нейтрофилах крови у больных ХВГС с разной степенью активности в зависимости от гендерных особенностей до лечения;
- провести сравнительный анализ изменения дегидрогеназной активности нейтрофилов крови у больных ХВГС с разной степенью активности в зависимости от гендерных особенностей на фоне базисной терапии.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено клинико-лабораторное обследование и лечение 361 больного ХВГС, которые находились на лечении в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница имени А.М. Ничоги» г. Астрахани в

2009–2012 гг. В число обследованных больных вошли: 260 (72,02 %) мужчин было, 101 (27,98 %) женщина. Возраст больных варьировал от 16 до 65 лет. Большинство пациентов (76,2 %) были в возрасте до 40 лет. Средний возраст больных составил $34,8 \pm 2,52$ лет. Заболевание протекало с различной степенью активности: минимальная степень активности была зафиксирована у 31,02 % больных (112 человек: 78 мужчин, 34 женщины), низкая степень активности – у 31,3 % пациентов (113 человек: 84 мужчины и 29 женщин), умеренная – у 37,7 % больных (136 человек: 98 мужчин и 38 женщин). В качестве контрольной группы было обследовано 82 человека, из них 57 мужчин и 25 женщин. Критериями включения в исследование стали: наличие маркеров ХВГС, неупотребление наркотических веществ и алкоголя в анамнезе, отсутствие токсико-алиментарного гепатита в анамнезе, отсутствие противовирусной терапии в анамнезе. Критерии исключения: обнаружение маркеров ХВГВ, 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. Всем больным ХВГС проводилась базисная терапия: режим, стол 5 (основной вариант стандартной диеты (ОВД)), дезинтоксикационная терапия по показаниям (5 % раствор глюкозы, реамберин, полиионные растворы, гемодез), витамины группы В, аскорбиновая кислота, рибоксин, гепатопротекторы (карсил, эссенциале, урсосан и др.), спазмолитические средства (но-шпа, дротаверин, папаверин), желчегонные препараты (холензим, аллохол, хофитол), ферменты (мезим-форте, фестал, панкреатин) и физиотерапевтические процедуры (магнито- и лазертерапия).

Было проведено цитохимическое исследование дегидрогеназной активности нейтрофилов в динамике заболевания: до и после лечения. Нейтрофилы определяли в мазке из цельной крови. Исследовали окислительно-восстановительные ферменты: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), отражающая цикл Кребса; лактатдегидрогеназа (ЛДГ), отражающая анаэробный гликолиз; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), отражающая активность пентозофосфатного шунта. Определение дегидрогеназной активности проводили по методу Р.П. Нарциссова [4], 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 (моноцитов). При этом СЦП определяли по формуле: $СЦП = a + 2b + 3$, в усл. ед.

Для обработки материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовали пакет программ Microsoft Excel 2003 for Windows XP, Statistika 6.0. Достоверность результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента (t). Данные представлены в виде ($M \pm m$), различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. У мужчин, больных ХВГС минимальной активности (табл. 1), наблюдались следующие изменения в метаболизме нейтрофилов. До лечения отмечалось небольшое угнетение активности цикла Кребса ($СЦП_{СДГ} = 14,11 \pm 0,02$ у.е., при норме $15,04 \pm 0,02$ у.е.). Несколько больше был угнетен анаэробный гликолиз ($СЦП_{ЛДГ} = 18,13 \pm 1,04$ у.е., при норме $20,17 \pm 0,02$ у.е.). Больше всего была угнетена активность пентозофосфатного шунта ($СЦП_{Г-6-ФДГ} = 28,15 \pm 1,36$ 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 ($СЦП_{ЛДГ} = 19,31 \pm 0,14$ у.е.), активность пентозофосфатного шунта имела тенденцию к нормализации, не достигая нормальных цифр ($СЦП_{ЛДГ} = 31,13 \pm 1,43$ у.е.). Качественного перераспределения реагирующих клеток не происходило, все клетки были степени «а».

Таблица 1

Динамика ферментативной активности метаболитических 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 ± 0,02	15,04 ± 0,02	0	0	15,04 ± 0,02
	до лечения	14,11 ± 0,02	14,11 ± 0,02	0	0	14,11 ± 0,02*
	после лечения	18,12 ± 1,21	18,12 ± 1,21	0	0	18,12 ± 1,21***
ЛДГ	норма	20,17 ± 0,02	20,17 ± 0,02	0	0	20,17 ± 0,02
	до лечения	18,13 ± 1,04	18,13 ± 1,04	0	0	18,13 ± 1,04*
	после лечения	19,31 ± 0,14	19,31 ± 0,14	0	0	19,31 ± 0,14***
Г-6-ФДГ	норма	35,30 ± 0,03	35,30 ± 0,03	0	0	35,30 ± 0,03
	до лечения	28,15 ± 1,36	28,15 ± 1,36	0	0	28,15 ± 1,36*
	после лечения	31,13 ± 1,43	31,13 ± 1,43	0	0	31,13 ± 1,43***

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

У женщин данной группы до лечения (табл. 2), в отличие от мужчин, отмечалось напряжение метаболизма нейтрофилов. Так, СЦП_{СДГ} составил 21,12 ± 0,24 у.е., СЦП_{ЛДГ} – 24,45 ± 0,12 у.е., а СЦП_{Г-6-ФДГ} – 38,10 ± 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 ± 0,02	15,04 ± 0,02	0	0	15,04 ± 0,02
	до лечения	21,12 ± 0,24	21,12 ± 0,24	0	0	21,12 ± 0,24*
	после лечения	16,12 ± 1,21	16,12 ± 1,21	0	0	16,12 ± 1,21***
ЛДГ	норма	20,17 ± 0,02	20,17 ± 0,02	0	0	20,17 ± 0,02
	до лечения	24,45 ± 0,12	24,45 ± 0,12	0	0	24,45 ± 0,12*
	после лечения	21,31 ± 0,15	21,31 ± 0,15	0	0	21,31 ± 0,15***
Г-6-ФДГ	норма	35,30 ± 0,03	35,30 ± 0,03	0	0	35,30 ± 0,03
	до лечения	38,10 ± 1,02	38,10 ± 1,02	0	0	38,10 ± 1,02*
	после лечения	34,13 ± 1,03	34,13 ± 1,03	0	0	34,13 ± 1,03***

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

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

У мужчин, больных ХВГС с низкой степенью активности (табл. 3), до лечения метаболитическая активность нейтрофилов была значительно снижена по сравнению с нормой (СЦП_{СДГ} = 10,14 ± 0,20 у.е. при норме 15,04 ± 0,02 у.е.; СЦП_{ЛДГ} = 16,14 ± 0,11 у.е. при норме 20,17 ± 0,02 у.е.; СЦП_{Г-6-ФДГ} = 29,03 ± 0,02 у.е. при норме 35,30 ± 0,03 у.е.). После проведенной базисной терапии активность СДГ у мужчин продолжала снижаться (СЦП_{СДГ} = 9,02 ± 1,16 у.е.), активность ЛДГ оставалась на прежнем уровне (СЦП_{ЛДГ} = 16,36 ± 0,83 у.е.), а активность Г-6-ФДГ резко увеличивалась (СЦП_{Г-6-ФДГ} = 51,21 ± 1,04 у.е.).

Таблица 3

Динамика ферментативной активности метаболитических ферментов в нейтрофилах мужчин с ХВГС низкой степени активности на фоне базисной терапии

Фермент	Время обследования	% реагирующих клеток	Степени реакции			СЦП, у.е.
			а	б	в	
1	2	3	4	5	6	7
СДГ	норма	15,04 ± 0,02	15,04 ± 0,02	0	0	15,04 ± 0,02
	до лечения	10,14 ± 0,20	10,14 ± 0,20	0	0	10,14 ± 0,20*
	после лечения	9,02 ± 1,16	9,02 ± 1,16	0	0	9,02 ± 1,16***

1	2	3	4	5	6	7
ЛДГ	норма	20,17 ± 0,02	20,17 ± 0,02	0	0	20,17 ± 0,02
	до лечения	16,14 ± 0,11	16,14 ± 0,11	0	0	16,14 ± 0,11*
	после лечения	16,36 ± 0,83	16,36 ± 0,83	0	0	16,36 ± 0,83***
Г-6-ФДГ	норма	35,30 ± 0,03	35,30 ± 0,03	0	0	35,30 ± 0,03
	до лечения	29,03 ± 0,02	29,03 ± 0,02	0	0	29,03 ± 0,02*
	после лечения	51,21 ± 1,04	51,21 ± 1,04	0	0	51,21 ± 1,04***

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

У женщин, больных ХВГС с низкой степенью активности (табл. 4), также была снижена метаболическая активность нейтрофилов (СЦП_{СДГ} = 11,04 ± 0,20 у.е.; СЦП_{ЛДГ} = 18,22 ± 0,21 у.е.; СЦП_{Г-6-ФДГ} = 33,03 ± 0,02 у.е.), хотя и меньше, чем у мужчин.

У женщин данной группы после лечения наблюдалось резкое повышение активности всех трех исследуемых ферментов, при этом самых высоких цифр достигала активность Г-6-ФДГ (СЦП_{Г-6-ФДГ} = 91,12 ± 1,03 у.е.). Активность СДГ и ЛДГ составили 29,11 ± 1,13 у.е. и 46,16 ± 0,83 у.е., соответственно.

Таблица 4

Динамика ферментативной активности метаболических ферментов в нейтрофилах женщин с ХВГС низкой степени активности на фоне базисной терапии

Фермент	Время обследования	% реагирующих клеток	Степени реакции			СЦП, у.е.
			а	б	в	
СДГ	норма	15,04 ± 0,02	15,04 ± 0,02	0	0	15,04 ± 0,02
	до лечения	11,04 ± 0,20	11,04 ± 0,20	0	0	11,04 ± 0,20*
	после лечения	29,11 ± 1,13	29,11 ± 1,13	0	0	29,11 ± 1,13***
ЛДГ	норма	20,17 ± 0,02	20,17 ± 0,02	0	0	20,17 ± 0,02
	до лечения	18,22 ± 0,21	18,22 ± 0,21	0	0	18,22 ± 0,21*
	после лечения	46,16 ± 0,83	46,16 ± 0,83	0	0	46,16 ± 0,83***
Г-6-ФДГ	норма	35,30 ± 0,03	35,30 ± 0,03	0	0	35,30 ± 0,03
	до лечения	33,03 ± 0,02	33,03 ± 0,02	0	0	33,03 ± 0,02*
	после лечения	91,12 ± 1,03	91,12 ± 1,03	0	0	91,12 ± 1,03***

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

У мужчин, больных ХВГС с умеренной степенью активности, до лечения наблюдалось резкое угнетение активности метаболических ферментов в нейтрофилах (табл. 5). Так, СЦП сукцинатдегидрогеназы был ниже нормы в 4 раза (3,8 ± 0,02 у.е.), ЛДГ – в 2,27 раза (8,87 ± 0,12 у.е.), а Г-6-ФДГ – в 3,11 раз (11,34 ± 0,03 у.е.). Все реагирующие нейтрофилы классифицировались как степень «а».

Таблица 5

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

Фермент	Время обследования	% реагирующих клеток	Степени реакции			СЦП, у.е.
			а	б	в	
СДГ	норма	15,04 ± 0,02	15,04 ± 0,02	0	0	15,04 ± 0,02
	до лечения	3,8 ± 0,02	3,8 ± 0,02	0	0	3,8 ± 0,02*
	после лечения	15,92 ± 0,16	15,92 ± 0,16	0	0	15,92 ± 0,16**
ЛДГ	норма	20,17 ± 0,02	20,17 ± 0,02	0	0	20,17 ± 0,02
	до лечения	8,87 ± 0,12	8,87 ± 0,12	0	0	8,87 ± 0,12*
	после лечения	3,67 ± 0,12	0	0	3,67 ± 0,12	11,01 ± 0,12***
Г-6-ФДГ	норма	35,30 ± 0,03	35,30 ± 0,03	0	0	35,30 ± 0,03
	до лечения	11,34 ± 0,03	11,34 ± 0,03	0	0	11,34 ± 0,03*
	после лечения	9,12 ± 0,41	9,12 ± 0,41	0	0	9,12 ± 0,41***

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

После курса базисной терапии полная нормализация активности наблюдалась только в отношении СДГ (15,92 ± 0,16 у.е.). В отношении активности ЛДГ была отмечена тенденция к нормализации, однако нормальных цифр значения фермента не достигали (11,01 ± 0,12 у.е.). Активность Г-6-ФДГ после курса базисной терапии продолжала уменьшаться и достигла значения 9,12 ± 0,41 у.е.

У женщин, больных ХВГС с умеренной степенью активности (табл. 6), до лечения активность

СДГ не отличалась от таковой в норме ($14,22 \pm 0,13$ у.е.). Однако количество реагирующих клеток значительно снизилось ($7,11 \pm 0,02$), при этом все реагирующие нейтрофилы в данном случае классифицировались как степень «б». Активность ЛДГ до лечения у женщин данной группы была существенно ниже таковой в норме ($15,60 \pm 0,21$ у.е.) и обеспечивалась клетками степени «б», которых было в 2 раза меньше, чем в норме ($7,8 \pm 0,21$). Совершенно иная картина складывалась в отношении активности Г-6-ФДГ. До лечения у женщин данной группы активность Г-6-ФДГ резко увеличивалась ($91,23 \pm 0,03$ у.е.), при этом количество реагирующих нейтрофилов, оставаясь таким же, как в норме ($30,41 \pm 0,03$), качественно классифицировалось по высшей степени активности («в»).

Таблица 6

Динамика ферментативной активности метаболических ферментов в нейтрофилах женщин с ХВГС умеренной 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	$14,22 \pm 0,13$	0	$7,11 \pm 0,02$	0	$14,22 \pm 0,13^*$
	после лечения	$8,74 \pm 0,02$	$8,74 \pm 0,02$	0	0	$8,74 \pm 0,02^{***}$
ЛДГ	норма	$20,17 \pm 0,02$	$20,17 \pm 0,02$	0	0	$20,17 \pm 0,02$
	до лечения	$7,8 \pm 0,21$	0	$7,8 \pm 0,21$	0	$15,60 \pm 0,21^*$
	после лечения	$13,37 \pm 0,11$	$13,37 \pm 0,11$	0	0	$13,37 \pm 0,11^{***}$
Г-6-ФДГ	норма	$35,30 \pm 0,03$	$35,30 \pm 0,03$	0	0	$35,30 \pm 0,03$
	до лечения	$30,41 \pm 0,03$	0	0	$30,41 \pm 0,03$	$91,23 \pm 0,03^*$
	после лечения	$17,74 \pm 0,61$	0	0	$17,74 \pm 0,61$	$53,22 \pm 0,11^{***}$

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

После курса базисной терапии активность СДГ резко снижалась ($8,74 \pm 0,02$ у.е.), активность ЛДГ также продолжала уменьшаться ($13,37 \pm 0,11$ у.е.), СЦП обеих реакций был сформирован клетками степени «а». Активность Г-6-ФДГ после базисной терапии имела тенденцию к снижению ($53,22 \pm 0,11$ у.е.), но все реагирующие клетки оставались высшей степени активности («в»).

Заключение. У больных ХВГС с минимальной степенью активности, получавших базисную терапию, наблюдались существенные отличия ферментативной активности нейтрофилов в зависимости от гендерных особенностей. До лечения у мужчин отмечалось угнетение активности анаэробного гликолиза и пентозофосфатного шунта. Активность цикла Кребса оставалась в пределах нормы. После курса базисной терапии тенденция к нормализации отмечалась только в отношении анаэробного гликолиза и пентозофосфатного 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, произошли качественные изменения состава реагирующих клеток. Они носили конкордантный (однаправленный) 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.

У больных ХВГС с низкой степенью активности наблюдали гендерные отличия функциональной активности нейтрофилов. Так, метаболическая активность до лечения была снижена как у мужчин, так и у женщин и формировалась клетками низшей степени активности. Применение курса базисной терапии выявило различное влияние лечения на метаболическую активность нейтрофилов. У мужчин продолжалось угнетение цикла Кребса и анаэробного гликолиза, но появилось напряжение активности пентозофосфатного шунта, которое заметно превышало нормальные показатели. У женщин отмечалось напряжение всех трех метаболических ферментов. То есть в отношении метаболических ферментов выявлена дискордантная реакция в зависимости от гендерных особенностей больных. Перераспределения качественного состава клеток не отмечалось.

У больных ХВГС умеренной степени активности наблюдали существенные различия ферментативной активности нейтрофилов в зависимости от гендерных особенностей. Так, до лечения отмечались конкордантные изменения всего ферментативного спектра у мужчин и женщин по следующим позициям. Активность метаболических ферментов была разнонаправлена (дискордантна). Так, активность цикла Кребса, анаэробного гликолиза и пентозофосфатного шунта у мужчин была

резко угнетена и обеспечивалась клетками степени «а». У женщин активность цикла Кребса оставалась в пределах нормы, однако все реагирующие нейтрофилы были степени «б». Активность анаэробного гликолиза была несколько снижена и формировалась клетками степени «а», а активность пентозофосфатного шунта резко повышалась за счет клеток высшей степени активности. После курса базисной терапии у мужчин происходила нормализация цикла Кребса. В то же время активность анаэробного гликолиза и пентозофосфатного шунта оставалась резко угнетенной у мужчин и напряженной у женщин.

Список литературы

1. Ильин, Д. А. Активность формирования микроядер в многоядерных макрофагах в зависимости от сроков инкубации / Д. А. Ильин // *Естествознание и гуманизм*. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 17.
2. Маммаев, С. Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии / С. Н. Маммаев // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2002. – № 7. – С. 15–18.
3. Маммаев, С. Н. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С / С. Н. Маммаев, Е. А. Лукина, Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2002. – № 2. – С. 55.
4. 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.
5. Николаева, Л. И. Иммунитет 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.
6. Онищенко, Г. Г. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности / Г. Г. Онищенко, Л. А. Дементьева // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2003. – № 4. – С. 93–99.
7. Пигаревский, В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства / В. Е. Пигаревский. – М. : Медицина, 1978. – 128 с.
8. Пигаревский, В. Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях воспаления и гиперчувствительности / В. Е. Пигаревский // *Архив патологии*. – 1983. – Т. 15, № 11. – С. 14–22.
9. Сенников, С. В. Экспрессия генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при вирусном гепатите С / С. В. Сенников, Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская // *Цитокины и воспаление*. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 10–13.
10. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. – СПб. : Теза, 1997. – С. 201–244.
11. Шахгильдян, Д. И. Эпидемиология парентеральных вирусных гепатитов в России / Д. И. Шахгильдян // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007. – № 4. – С. 46–47.

Алиева Алтынай Асылбековна, очный аспирант третьего года обучения кафедры инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, 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.

Буркин Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», заведующий кафедрой эпидемиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел.: (8512) 31-06-07, e-mail: oikb@astranet.ru.

Горева Ольга Николаевна, заведующая отделением № 1 ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел.: (8512) 31-05-60, e-mail: oikb@astranet.ru.

Н.Н. Бабаева, В.В. Белопасов

ПОРТРЕТ СЕРДЦА БОЛЬНЫХ В ОСТРЕЙШЕМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Впервые с применением скрининговой компьютерной системы оценки состояния сердца «Кардиовизор» исследована динамика функциональных и структурных изменений миокарда в острейшем периоде ишемического инсульта. Обследовано 50 больных без выраженных форм аритмий. Установлено, что анализ дисперсионных характеристик комплекса PQRSST дает возможность в режиме реального времени раньше (в первые часы) и чаще (76 %), чем при регистрации ЭКГ (9 %) выявить и проследить динамику изменений процессов электрического возбуждения миокарда при стабилизации или прогрессировании основного заболевания.

Ключевые слова: сердце, ишемический инсульт.

N.N. Babaeva V.V. Belopasov

THE PORTRAIT OF THE HEART IN PATIENTS WITH THE ACUTEST PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

For the first time the investigations of the dynamics of functional and structural changes of the myocardium with the acutest period of ischemic stroke was investigated using the screening computer system for the heart state condition «Cardiovisor». 50 patients without expressed forms of arrhythmia were examined. It was found that the analysis of the dispersed characteristics of the PQRSST complex may give the possibility in the regime of real time earlier (in the first hours) and more often (76 %) than under ECG registration (9 %) to find out and follow the dynamics of the changes in the process of the electric excitation of the myocardium under stabilization or progressing of the main disease.

Key words: heart, ischemic stroke.

Введение. У многих больных инсультом коронаро-церебральная недостаточность имеется еще до развития сосудистой катастрофы [1, 3]. Диагностика ее в поликлиниках и стационарах основывается главным образом на клинических данных и результатах оценки патологических феноменов, регистрируемых с помощью электрокардиограммы (ЭКГ), но чувствительность этого метода для обнаружения изменений в сердечной мышце при экстракардиальной патологии невысока [4, 9, 10]. Использование новых технологий для исследования функциональной деятельности сердца позволяет выявлять «подпороговые», доклинические изменения его состояния [2, 9, 11].

Цель: оценить диагностическую значимость скрининговой компьютерной системы «Кардиовизор» для оценки состояния сердца больных в острейшем периоде ишемического инсульта.

Материал и методы исследования. Обследовано 50 человек (22 мужчины, 29 женщины) среднего (45–59 лет) и пожилого (60–75 лет) возраста, без выраженных форм аритмий, госпитализированных в стационар в первые 6 часов от момента развития неврологической симптоматики. Диагноз устанавливали в соответствии с современной классификацией инсульта и критериев TOAST [9, 12]. Кардиологическое исследование включало в себя измерение артериального давления, анализ физикальных данных, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЭКГ в 12 стандартных отведениях с оценкой нарушений, сопряженных с высоким риском эмболий. Дополнительно оценивали состояние сонных, подключичных, височных артерий, артерий верхних и нижних конечностей, уровень триглицеридов, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Все больные получили консультацию терапевта, офтальмолога, при необходимости – кардиолога и эндокринолога. Базовая терапия включала назначение антиоксидантов, антиагрегантов и нейропротекторов в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения [1].

Для выявления скрытых проявлений миокардиальной ишемии, детализации гемодинамических и метаболических отклонений сердечной деятельности использовали «Комплекс для экспресс-диагностики сердца» (модель № 55266 ООО «Медицинские компьютерные системы», г. Москва,

г. Зеленоград). Чувствительность прибора относительно оценки ишемии миокарда, по данным клинических испытаний, составляет 96 %, для определения внутрижелудочковых блокад – 98 %, фибрилляций предсердий – 77 %, чувствительность и специфичность при разделении состояния нормы и патологии – 96 и 90 %, соответственно [7, 8].

Результаты исследования и их обсуждение. Изменения индекса «Миокард» ($\geq 15\%$) – главного интегрального показателя состояния миокарда и дисперсионных характеристик (отклонения G1-9) – в различных отделах сердца в первые сутки заболевания были выявлены у большинства больных.

Отклонения деполяризации предсердий, отражающие наличие гипоксии миокарда, имелись у 43 (86 %) человек: нарушения процессов деполяризации правого предсердия (G1) – 18 (36 %) пациентов, левого предсердия (G2) – 25 (50 %) человек. Они выражались в умеренном и выраженном уменьшении потенциалов возбуждения предсердий (35 человек), их инверсии, коррелирующей в отдельных случаях с ишемией левого желудочка (8 пациентов), электрической нестабильности процессов деполяризации, мерцания предсердий (3 человека), миграции водителя ритма (6 пациентов), укорочении (1 человек) или удлинении интервала P-Q (AV блокада I ст. – 5 пациентов), наличии признаков перегрузки левого предсердия (4 человека). Цвет портрета сердца в расположении фазовых индикаторов предсердий при изменении временных характеристик менял зеленую окраску (норма) на желтовато-серую, голубую или сиреневую, на фоне проводимой терапии при положительной динамике (восстановлении функции) он становился зеленым.

Нарушения деполяризации правого желудочка (код G3) проявлялись в виде асинхронности, замедленного (4 человека) или значительного (1 пациент) опережения по фазе, функциональных отклонений амплитудных и фазовых характеристик (9 человек) по сравнению с нормой. Отставание и замедление возбуждения миокарда правого желудочка наблюдалось у 5 больных. Те же изменения (код G4) отмечены при деполяризации левого желудочка (28 человек). У 22 (44 %) больных функциональная нестабильность миокарда носила временный характер. Нарушения реполяризации (код G6) в виде инверсии потенциалов во всех отведениях левого желудочка наблюдались у 13 человек, правого желудочка (код G5) – у 18 пациентов. Дисперсионные отклонения по коду G5 (деполяризация левого желудочка) были аналогичны. Асимметрия электрической деполяризации желудочков (код G7) проявлялась в виде асинхронности начальной (4 человека) или финальной фазы их возбуждения (6 пациентов), умеренной (13 больных) и выраженной (4 человека) асимметрии сокращения желудочков (табл. 1).

Таблица 1

Функциональные и структурные изменения миокарда желудочков больных с ишемическим инсультом по данным скрининговой системы

При поступлении		Через 10 дней	
Признаки	Число больных	Признаки	Число больных
Нарушения деполяризации правого желудочка	19	Нарушения деполяризации правого желудочка	14
Нарушения деполяризации левого желудочка	28	Нарушения деполяризации левого желудочка	4
Асимметрия электрической деполяризации желудочков	27	Асимметрия электрической деполяризации желудочков	13
Нарушения реполяризации правого желудочка	18	Нарушения реполяризации правого желудочка	11
Нарушения реполяризации левого желудочка	13	Нарушения реполяризации левого желудочка	14
Признаки гипертрофии левого желудочка	29	Признаки гипертрофии левого желудочка	29
Гипоксия миокарда	28	Гипоксия миокарда	18
Нарушения перфузии (ишемии) миокарда	8	Нарушения перфузии (ишемии) миокарда	6
Неспецифические изменения де- и реполяризации миокарда желудочков	14	Неспецифические изменения де- и реполяризации миокарда желудочков	26
Стрессовая тахикардия	18	Стрессовая тахикардия	10
Умеренная тахикардия	10	Умеренная тахикардия	7
Брадикардия	16	Брадикардия	10
Миграция сердечного ритма	6	Миграция сердечного ритма	9

Симметрия отведений изменялась за счет локального и внутрикардиального напряжения миокарда (4 человека), асимметрии, повышения электрической активности (4 пациента), гипертрофии левого желудочка (код G9, 29 человек). Признаки перегрузки левого предсердия обнаружены только у 1 больного.

У больных с гипоксией миокарда (28 (56 %) больных) находили свойственные этой патологии отклонения, а именно: инверсию, нестабильность или уменьшение потенциалов возбуждения предсердий, асинхронность, замедление или отставание сокращения желудочков, диффузные изменения реполяризации, повышение электрической активности внутрикардиального напряжения, признаки временной функциональной нестабильности миокарда.

Нарушения перфузии (ишемии) миокарда (8 человек) были диагностированы на основании одномоментного увеличения дисперсионных отклонений индексов G3, G4, G7. Изменение цвета анатомических областей портрета сердца при гипоксии/ишемии выразилось в преобладании областей, имеющих желто-розовый, желто-коричневый, желто-красный оттенок. Считается [5, 6], что именно эта гамма портрета сердца является косвенным индикатором изменений электрических ионных каналов кардиомиоцитов, качественно отражает электролитные, метаболические и/или структурные изменения, возникающие в миокарде.

Через 10 дней на фоне лечения (базовая терапия, волвоген, вальдоксан) обнаруженные нами в острейшем периоде инсульта функциональные изменения миокарда, связанные с нейрогенными и метаболическими нарушениями, у большинства больных регрессировали (табл. 1). Это нашло отражение в положительной динамике дисперсионных отклонений, характеризующих состояние деполяризации и реполяризации миокарда при поступлении больных в стационар. Уменьшились проявления гипоксии миокарда и в связи с нормализацией функции левого желудочка значимые отклонения в симметрии электрической деполяризации желудочков. Отрицательная динамика функциональных показателей и портрета сердца имела место лишь у 3 больных. На портрете сердца окраска соответствующих отделов сердца изменялась от желтого цвета к красному при наличии аналогичной, но яркой полосы в области задней стенки правого или левого желудочка. У всех 8 (16 %) больных диагноз ишемической болезни сердца подтвержден кардиологом.

Клинический пример. Больная Т., 58 лет. Диагноз: Ишемический инсульт (гемодинамический подтип) в бассейне правой средней мозговой артерии, умеренно выраженный левосторонний гемипарез. Гипертоническая болезнь, III стадия, 3 степень, риск IV.

ЭКГ (28.05.2011): горизонтальное положение электрической оси сердца, длительность P – 134 мсек, P-Q – 166 мсек, QRS – 84 мсек, QT/QTc – 488/420 мсек, пониженные показатели variability ритма, выраженное напряжение систем регуляции ритма, пульс 64 уд./мин. Результаты скрининг-оценки: индекс «Миокард» – 27 %, индекс «Ритм» – 47 %. Предсердия: изменения в процессе деполяризации предсердий. Желудочки: умеренная гипоксия миокарда, выраженное увеличение длительности QT на фоне изменений реполяризации миокарда, небольшая асимметрия деполяризации, гипертрофия, признаки перегрузки левого желудочка. Детализация: G1ПП – граница нормы; G2ЛП – значимых отклонений нет; G3ПЖ – граница нормы; G4ЛЖ – значимых отклонений нет; G5ПЖ – выраженные изменения реполяризации; G6ЛЖ – выраженные изменения в процессе реполяризации, гипоксия миокарда; G7 умеренная асимметрия финальной фазы процесса возбуждения левого желудочка, гипоксия миокарда; G8 – граница нормы; G9 – повышение электрической активности миокарда желудочков с доминированием левого желудочка.

На 10-й день – ЭКГ (8.06.2011): умеренный поворот сердца вокруг поперечной оси верхушкой кзади, длительность P – 98 мсек, P-Q – 170 мсек, длительность QRS – 88 мсек, QT/QTc – 508/430 мсек, умеренные отклонения variability ритма, пульс 61 уд./мин. Индекс «Миокард» – 20 %, индекс «Ритм» – 47 %. Предсердия: умеренные отклонения деполяризации предсердий, нестабильная деполяризация, мерцание предсердий. Желудочки: признаки гипоксии/ишемии миокарда, изменение процесса деполяризации без признаков электрической асимметрии, выраженное увеличение длительности QT. Детализация: G1ПП – значимых отклонений нет; G2ЛП – граница нормы; G3ПЖ – граница нормы; G4ЛЖ – значимых отклонений нет; G5ПЖ – выраженные изменения реполяризации; G6ЛЖ – диффузные изменения реполяризации, миокарда левого желудочка; G7 – граница нормы; G8 – граница нормы; G9 – граница нормы.

Индикаторы состояния миокарда предсердий: при поступлении – голубой-зеленый цвет, на 10 день лечения – те же цвета. Индикаторы состояния миокарда желудочков: ПЖ 1 день – желтый, голубой, коричневый, 10 день – розово-красный, ЛЖ 1 день – розово-красный, 10-й – день – ярко красный (рис. 1).

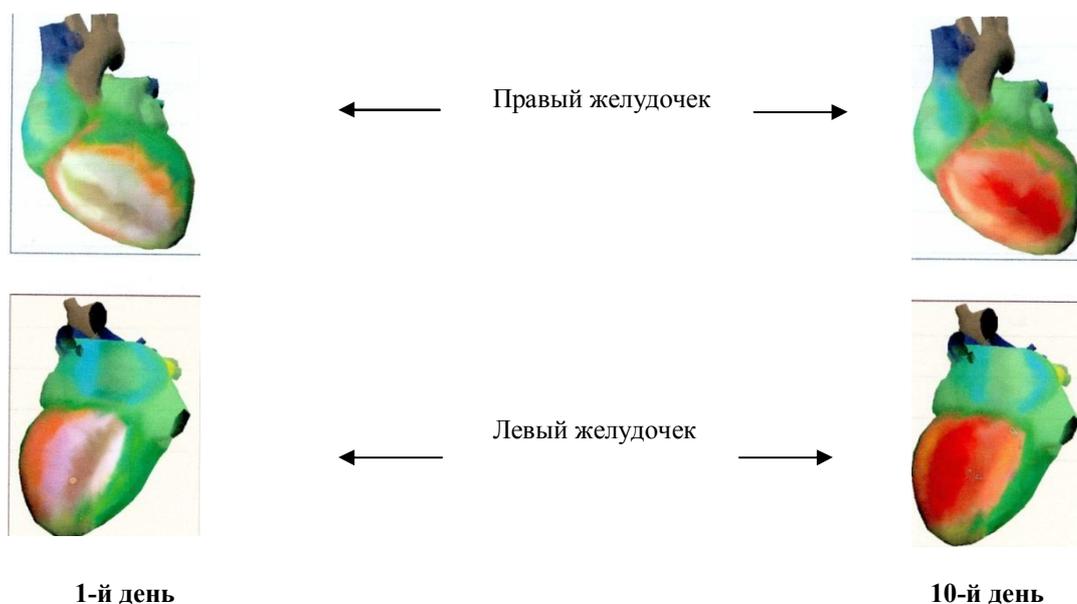


Рис. 1. Цветовой портрет сердца больной Т

Заключение. Использование скрининговой компьютерной системы «Кардиовизор» для выявления нейрокардиальных изменений в первые часы инсульта высокоэффективно. Данный метод позволяет в режиме реального времени визуально оценить состояние миокарда у больных и проследить динамику выраженности патологического процесса в процессе лечения.

Список литературы

1. Алиферова, В. М. Инсульт. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / В. М. Алиферова, О. М. Антухова. – Томск : Печатная мануфактура, 2009. – 292 с.
2. Вишнякова, Н. А. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистой и общей патологии при скрининговом обследовании населения : дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Вишнякова. – М., 2009. – 116 с.
3. Головкин, В. И. Кардиocereбральный синдром / В. И. Головкин, А. А. Зуев, М. А. Привалова, Ш. А. Абакаров. – СПб. : Изд-во СЗГМУ, 2013. – 100 с.
4. Долгов, А. М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (патогенез, диагностика, клиника, обоснование лечения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. М. Долгов. – М., 1995. – 46 с.
5. Иванов, Г. Г. Дисперсионное ЭКГ-картирование : теоретические основы и клиническая практика / Г. Г. Иванов, А. С. Сулла. – М. : Техносфера, 2009. – 190 с.
6. Зенова, Н. А. Диагностическая значимость метода дисперсионного картирования ЭКГ в оценке электрической нестабильности миокарда у больных различными формами ИБС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Зенова. – М., 2010. – 115 с.
7. Рябыкина, Г. В. Определение порогов нормы и патологии при скрининговом обследовании населения методом дисперсионного картирования ЭКГ / Г. В. Рябыкина, Н. А. Вишнякова // Функциональная диагностика. – 2008. – № 3 – С. 38–43.
8. Рябыкина, Г. В. Использование прибора «КардиоВизор-06 С» для скрининговых обследований : пос. для врачей / Г. В. Рябыкина, А. С. Сулла. – М. : Изд-во РКНПК, 2004. – 34 с.
9. Суслина, З. А. Практическая кардионеврология / З. А. Суслина, А. В. Фоякин, Л. А. Гераскина и др. – М. : Изд-во ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.
10. Фоякин, А. В. Ишемический инсульт : кардиальная патология в патогенезе, течении и прогнозе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Фоякин. – М., 2000. – 36 с.
11. Щегольков, А. М. Применение скрининговой компьютерной системы оценки состояния сердца «Кардиовизор» при проведении исследований в ходе лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий (медицинская технология) / А. М. Щегольков, А. В. Шакура, В. П. Ярошенко и др. – М. : ОАО «ДИОД», 2007. – 20 с.

12. Adams, H. P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment / H. P. Adams, B. H. Bendixen, L. J. Kappelle et al. // Stroke. – 1993. – Vol. 24, № 1. – P. 35–41.

Бабаева Назакет Низаметдинова, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Белопасов Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

УДК 616.248:611-018.74:612.014.464

© Л.П. Воронина, О.С. Полунина, И.В. Севостьянова, И.А. Кудряшева,
А.В. Кагин, В.Г. Сердюков 2013

**Л.П. Воронина¹, О.С. Полунина¹, И.В. Севостьянова¹,
И.А. Кудряшева¹, А.В. Кагин², В.Г. Сердюков¹**

ВЛИЯНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА НА МИКРОСОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина», г. Астрахань

Проанализирована роль процессов перекисидации белков, липидов, состояние антиоксидантной защиты в развитии дисфункции эндотелия при бронхиальной астме. Было установлено, что в группах больных бронхиальной астмой с большей выраженностью активации процессов перекисного окисления белков, липидов и снижением антиоксидантной защиты количество пациентов без дисфункции эндотелия уменьшалось.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, дисфункция эндотелия, антиоксидантная защита, оксидативный стресс.*

**L.P. Voronina, O.S. Polunina, I.V. Sevostyanova, I.A. Kudryasheva,
A.V. Kagin, V.G. Serdyukov**

THE INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS ON ENDOTHELIUM OF MICROVESSELS AT BRONCHIAL ASTHMA

The interrelation between the severity of endothelial dysfunction and active process of peroxidation of proteins, lipids, and the state of antioxidant protection at bronchial asthma have been analyzed. It was established that in groups of patients with bronchial asthma severity with greater activation of peroxide oxidation of proteins, lipids and decreased antioxidant protection of patients without endothelial dysfunction decreased.

Key words: *bronchial asthma, dysfunction of endothelium, antioxidant protection, oxidative stress.*

Введение. В настоящее время установлено, что возникновение и развитие бронхиальной астмы (БА) сопровождается активацией свободнорадикальных процессов в легких [1, 2]. Из-за высокой реакционной способности свободные радикалы могут модифицировать белки, липиды, нуклеиновые кислоты, что приводит к резкому нарушению функции органов и тканей [3]. Однако роль оксидативного стресса в повреждении сосудистого эндотелия и развитии эндотелиальной дисфункции у больных БА исследована недостаточно. Поэтому изучение состояния процессов перекисидации как белковых, так и липидных молекул, состояния системы антиоксидантной защиты в комплексе с изучением состояния сосудистого эндотелия у данной категории пациентов представляется актуальным.

Цель: изучить влияние оксидативного стресса на развитие дисфункции эндотелия у больных

бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 276 больных БА и 54 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Комплексное обследование пациентов проводили в первые дни поступления в стационар и перед выпиской. Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия в ходе лазерной доплеровской флоуметрии рассчитывали КЭФ – коэффициент эндотелиальной функции [4]. Определение уровней натрийуретического пептида типа С (СНП) в образцах плазмы осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «NT-proCNP» («Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG», Австрия).

Интенсивность перекисного окисления липидов сыворотки крови определяли по содержанию малонового диальдегида в составе продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Для количественного определения содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови использовали диагностические наборы «ТБК-АГАТ» («Биоконт», г. Москва, РФ). Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови производилось с использованием диагностических наборов «SOD kit» («Randox Laboratories LTD», UK). Для определения концентрации мочевой кислоты в биологических жидкостях применяли наборы реагентов «Мочевая кислота-02-Витал» (ЗАО «Витал Диагностикс СПб», г. Санкт-Петербург, РФ). Исследование металл-катализируемой окислительной модификации белков в сыворотке крови проводилось посредством определения уровня карбонильных производных в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием 2,4-динитрофенилгидразина. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA).

Результаты исследования и их обсуждение. Изучив зависимость процессов перекисидации белков (по уровню карбонильных производных), липидов (по уровню ТБК-активных продуктов), активности антиоксидантной защиты (по активности СОД и уровню неферментативного антиоксиданта – мочевой кислоты) от степени тяжести бронхиальной астмы, установили, что у больных БА с нарастанием степени тяжести заболевания в процесс вовлекались не только липидные, но и белковые структуры, что выражалось в увеличении уровня карбонильных производных.

Проведя исследование показателей активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), перекисного окисления белков (ПОБ) и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ), поставили задачу классификации данных показателей в зависимости от уровня изменений, которая была решена при помощи кластерного анализа, проведенного методом k-средних. Число кластеров было выбрано равное 2. Низкому уровню активации ПОЛ и ПОБ с сохранной активностью АОЗ соответствуют наблюдения, входящие в кластер 2 ($n = 119$), а высокому уровню активации ПОЛ и ПОБ со сниженной активностью АОЗ – наблюдения кластера 1 ($n = 157$). Распределив объекты наблюдения по кластерам, предприняли попытку оценить состояние сосудистого эндотелия в зависимости от активации ПОЛ, ПОБ и активности АОЗ. В указанных группах было определено значение КЭФ и СНП как до лечения (при поступлении в стационар), так и после проведенного лечения обострения заболевания (перед выпиской из стационара).

Уровень СНП в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ составил 6,68 пг/мл [6,19; 7,58]. В группе больных БА с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ значение КЭФ составило 0,86 [0,66; 1,22], что было статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ ($p = 0,001$). Уровень СНП при этом был статистически значимо выше по сравнению с другими группами исследования. У больных БА была выявлена связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции (ЭД) и активностью процессов перекисидации белков и липидов, активностью АОЗ, а именно прогрессивное уменьшение КЭФ и увеличение уровня СНП по мере нарастания активности ПОЛ и ПОБ и снижения активности АОЗ.

При изучении частоты встречаемости дисфункции эндотелия различной выраженности в группах больных БА с различной активностью процессов ПОЛ, ПОБ и АОЗ было установлено, что в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ не имели ЭД 106 человек, что составило 89,1 % от числа пациентов в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ и 38,4 % от общего числа обследованных пациентов. При этом умеренную ЭД без гиперпродукции СНП имели 5 человек (4,2 %; 1,8 %), что было статистически значимо меньше, чем пациентов без ЭД (χ^2 с поправкой Йетса = 68,4; $df = 1$; $p_1 < 0,001$). Умеренная ЭД с гиперпродукцией СНП и выраженная ЭД в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ выявлялись у 7 (5,9 %; 2,5 %) и у 1 человека (0,8 %; 0,4 %), соответственно, что было статистически значимо меньше, чем пациентов без

ЭД ($\chi^2 = 63,89$; $df = 1$; $p_1 < 0,001$ и $\chi^2 = 76,19$; $df = 1$; $p_1 < 0,001$) и сопоставимо с числом пациентов с умеренной ЭД без гиперпродукции СНП ($\chi^2 = 0,7$; $df = 1$; $p_2 = 0,789$ и χ^2 с поправкой Йетса = 1,44; $df = 1$; $p_2 = 0,23$). В группе больных БА с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ количество пациентов без ЭД было статистически значимо ($\chi^2 = 71,64$; $df = 1$; $p < 0,001$) меньше, чем в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ и составило 13 человек (8,3 %; 4,7 %). Умеренная дисфункция без гиперпродукции СНП выявлялась в группе больных БА с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ у 23 человек (14,6 %; 8,3 %), что было статистически значимо ($\chi^2 = 6,72$; $df = 1$; $p = 0,009$) больше, чем в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ и сопоставимо с количеством пациентов без ЭД в группе больных БА с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ. В группах больных БА с большей выраженностью активации процессов ПОЛ, ПОБ и снижением АОЗ возрастало количество пациентов с ЭД, в том числе ЭД большей выраженности – умеренной ЭД с гиперпродукцией СНП и выраженной ЭД.

После проведенного лечения в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ количество пациентов без ЭД и с умеренной ЭД без гиперпродукции СНП статистически незначимо возросло до 110 и 7 человек, соответственно. Количество пациентов с умеренной ЭД и гиперпродукцией СНП статистически незначимо уменьшилось и составило 2 человека (1,6 %; 0,7 %). Пациенты с выраженной ЭД в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ после лечения не выявлялись. В группе больных БА с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ статистически значимо ($\chi^2 = 15,66$; $df = 1$; $p < 0,001$) увеличилось число пациентов без ЭД – 46 человек (29,3 %; 16,7 %), что, однако, было статистически значимо ($\chi^2 = 30,03$; $df = 1$; $p < 0,001$) меньше, чем в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ после лечения. Частота встречаемости умеренной ЭД без гиперпродукции СНП была сопоставима с данными до лечения ($\chi^2 = 2,49$; $df = 1$; $p_4 = 0,114$). Умеренная ЭД с гиперпродукцией СНП встречалась в группе больных БА с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ после лечения чаще ($\chi^2 = 0,88$; $df = 1$; $p_4 = 0,349$), чем до лечения и в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ после лечения (χ^2 с поправкой Йетса = 41,52; $df = 1$; $p_3 < 0,001$).

Частота встречаемости выраженной ЭД в группе больных БА с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ после лечения статистически значимо ($\chi^2 = 12,29$; $df = 1$; $p_4 = 0,001$) уменьшилась по сравнению с данными до лечения и составила 24 человека (15,3 %; 8,7 %). После проведенного лечения в группах больных БА с различной активностью процессов ПОЛ, ПОБ и АОЗ имела тенденция к увеличению количества пациентов без ЭД. Однако в группе с высоким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сниженной активностью АОЗ и после проведенного лечения пациенты с ЭД встречались статистически значимо чаще, чем в группе больных БА с низким уровнем активации ПОЛ, ПОБ и сохранной активностью АОЗ. Это указывает на то, что именно у пациентов с выраженной активностью процессов перекисного окисления и снижением активности АОЗ восстановление функционального состояния сосудистого эндотелия затруднено и происходит неполностью, что связано с большим повреждением сосудистого эндотелия свободными радикалами и отражает роль оксидативного стресса не только в возникновении, но и поддержании ЭД.

Заключение. У больных БА была выявлена связь между выраженностью ЭД и активностью процессов перекисидации белков и липидов, активностью АОЗ, а именно – прогрессивное уменьшение КЭФ и увеличение уровня СНП по мере нарастания активности ПОЛ и ПОБ и снижения активности АОЗ. У пациентов с активностью процессов перекисного окисления и снижением активности АОЗ восстановление функционального состояния сосудистого эндотелия затруднено и происходит частично, что связано с большим повреждением сосудистого эндотелия свободными радикалами и отражает роль оксидативного стресса не только в возникновении, но и поддержании ЭД.

Список литературы

1. Болевич, С. В. Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы / С. В. Болевич, И. Г. Даниляк, А. Х. Коган и др. // Пульмонология. – 1995. – № 1. – С. 18–24.
2. Воронина, Л. П. Клинико-диагностическое и прогностическое значение исследования дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда при бронхиальной астме : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. П. Воронина. – Астрахань, 2011. – 47 с.

3. Зайцев, В. Г. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / В. Г. Зайцев, В. И. Закревский // Вестник Волгоградской медицинской академии. – 1998. – Т. 54, № 4. – С. 49–53.

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. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.

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 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.

Кудряшева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой профессиональных гигиен медико-профилактического 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.

Кагин Александр Владиславович, врач по оказанию круглосуточной медицинской помощи в терапевтическом отделении, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Украинская, д. 5, тел.: (8512) 31-78-49; e-mail: gkb4-lenina@yandex.ru.

Сердюков Василий Гаврилович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, 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 629.782.519.711

© Г.Н. Горшунова, А.М. Девятаев, В.В. Валиуллин, 2013

Г.Н. Горшунова, А.М. Девятаев, В.В. Валиуллин

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ: ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Изучена кожа ампутированных конечностей диабетических больных. Показано, что в условиях протекания диабета усиливаются процессы апоптоза эпидермиса, уменьшается просвет сосудов, повреждается эндотелий, уменьшается чувствительность к эндотелиальному сосудистому фактору роста. При этом наблюдается утолщение базальных мембран сосудов.

Ключевые слова: ангиопатия, апоптоз, эндотелий.

G.N. Gorshunova, A.M. Devyataev, V.V. Valiullin

THE DIABETIC CHANGES OF THE SKIN VASCULAR CHANNEL: IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY

The skin of amputated limbs of diabetic patients was studied. It was shown that in the conditions of diabetes continuation the epidermal apoptosis increased, lumen of blood vessels reduced, the endothelium was damaged. The sensitivity to vascular endothelial growth factor reduced. In this case there was thickening of the basal membranes of blood vessels.

Key words: angiopathy, apoptosis, endothelium.

Введение. Проблема трофических поражений различных органов и тканей остается одной из самых актуальных и недостаточно исследованных в медицине и биологии [3]. Эта актуальность обусловлена, с одной стороны, частотой встречаемости данных проблем в клинике, а с другой – явно недостаточной изученностью трофических поражений кожи, что не позволяет выбрать тактику ведения больного. Это часто приводит к потере органа у таких больных [6]. Поскольку трофика обеспечивается, в первую очередь, сосудистой и нервной системами, то именно их поражения чаще всего приводят к возникновению дегенеративных изменений в различных тканях. Последствия таких нарушений могут по-разному сказываться на различных органах и тканях в зависимости от их устойчивости к гипоксии. Одним из наименее изученных аспектов трофических нарушений в организме является состояние кожи, например, в условиях различных ангиопатий. Вместе с тем, очевидно, что целостность кожного покрова поддерживается, в том числе и участием сосудистой системы [4]. Адекватная васкуляризация кожи имеет решающее значение в обеспечении ее трофики. Разнообразные дефекты в сосудах кожи приводят к образованию язв, инфицированию, нарушению процессов регенерации эпидермиса и дермы и, как следствие этого, проблеме заживления ран. В рамках этой проблемы несомненный интерес представляют вопросы, связанные с функционированием кожи больных диабетом в условиях ангиопатии [10]. Как следствие этого, среди пациентов с тяжелыми формами диабета распространенной проблемой является поражение нижних конечностей. Гибель различных тканей конечностей у таких больных связана как с недостатком трофики, так и с прямым воздействием избытка глюкозы на различные клетки и структуры органов [7].

Недостаточная изученность последствий сосудистых нарушений в коже связана во многом с отсутствием до недавнего времени адекватных методических подходов, позволяющих корректно оценить морфофункциональное состояние различных клеток (тканей) эпидермиса и дермы. Методы классической морфологии здесь бессильны. Вот почему применение иммуногистохимических маркеров может помочь в изучении последствий сосудистых нарушений в коже у больных диабетом.

Известно, что процессы регенерации сопряжены с процессами апоптоза. Поскольку многие клетки эпидермиса и дермы обладают высоким пролиферативным потенциалом, особенно в неблагоприятных условиях, то они вовлекаются в процессы апоптоза. Однако неясно, как влияют трофические нарушения и избыток глюкозы на эти процессы в коже диабетических больных.

Хорошо известно, что функционирование любого органа сопровождается постоянной гибелью и новообразованием кровеносных сосудов [8]. Показано, что ангиогенез при диабете во многих тканях нарушается, что, возможно, связано с токсическим действием избытка глюкозы на клетки, участвующие в ангиогенезе [2]. Несмотря на то, что в настоящее время идентифицирован ряд химических факторов, ускоряющих ангиогенез [12], чувствительность к ним эндотелия сосудов в условиях диабетической ангиопатии, по-видимому, утрачивается. Одним из таких факторов является эндотелиальный фактор сосудистого роста (VEGF), который помимо прямого влияния на ангиогенез является митогеном для многих видов других клеток, в том числе в коже [5]. По результатам предшествующих исследований, экспрессию рецепторов к эндотелиальному фактору роста Flt-1 (VEGFR-1) обнаруживали как в кератиноцитах, так и в эндотелиальных клетках кожи [11]. Однако непонятно, как изменяется экспрессия рецепторов к этому фактору в сосудах и клетках кожи в условиях диабета, не усугубляются ли сосудистые проблемы вследствие потери чувствительности к нему? В то же время известно, что процесс ангиогенеза при диабете нарушен в одних тканях (например, нижних конечностей), но усиливается в других (например, сетчатки глаза) [9]. Таким образом, неясно, как изменяются сосуды кожи при диабетических ангиопатиях, и как в этих условиях функционируют клетки эпидермиса.

Цель: изучить процессы изменения сосудистого русла кожи у диабетических больных.

Материалы и методы исследования. Для изучения сосудов и клеток кожи диабетических больных был использован иммуногистохимический подход с применением антител к рецепторам эндотелиального роста сосудов (VEGF), эндотелиальным клеткам сосудов (CD31), коллагену IV типа в коже, позволяющий оценить состояние базальной мембраны эпидермиса и сосудов кожи, а также антител к маркеру антиапоптоза bcl-2 кератиноцитов. Были изучены образцы кожи у двух групп. Опытную группу составили пациенты отделения гнойной хирургии. У этих больных с их информированного согласия были взяты образцы кожи с ампутированных конечностей в ходе операции по поводу диабетической гангрены нижних конечностей. Контрольную группу составили больные, не страдающие диабетом, которым проведена ампутация нижней конечности в виду травмы. Вербальное и письменное информированное согласие на забор материала было получено до проведения хирургического вмешательства. Были исследованы образцы кожи как мужчин, так и женщин.

Все подготовленные срезы ткани для оценки морфологии сосудов и эпидермиса окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону для выявления волокон, антителами к коллагену IV типа в коже (Sanbio, Netherlands), к маркеру эндотелия (CD31) (Santa Cruz Biotechnology, USA), антителами к рецепторам эндотелиального роста сосудов (VEGF) (Santa Cruz Biotechnology, USA), а также выявляли антиапоптотический маркер bcl-2 в кератиноцитах (Santa Cruz Biotechnology, USA).

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах кожи с помощью двухэтапного авидин-биотинового метода, включавшего в себя демаскировку антигенов высокотемпературной обработкой ткани с использованием обозначенных антител и визуализирующей системы фирмы «Dako» (Denmark) [1].

Результаты исследования и их обсуждение. Окраска по Ван Гизону позволила обнаружить, что в капиллярах и артериолах дермы выявляются признаки плазматического пропитывания, а также отек, разрыхление и разрастание соединительной ткани сосочкового слоя дермы. В мелких артериолах отмечается размытость эластической мембраны, а также видны слущенные в просвет эндотелиоциты. На препаратах кожи здорового, окрашенных методом по Ван Гизону, видно, что в сосочковом и сетчатом слоях дермы коллагеновый каркас распределен равномерно. То же самое относится и к эластическим волокнам, которые относительно равномерно распределены в дерме (рис. 1).

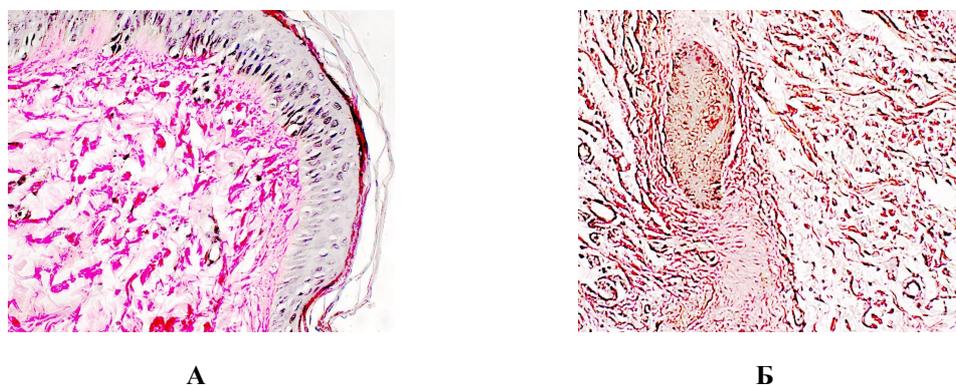


Рис. 1. Окраска кожи по Ван Гизону:

а – кожа здорового человека; б – кожа больного диабетической ангиопатией. Объектив × 40

Отмечается выраженное плазматическое пропитывание сосудистой стенки, которое может захватывать как поверхностные отделы интимы, так и всю толщу сосудистой стенки. Однако изменение толщины базальной мембраны микрососудов выявлено практически во всех исследуемых образцах кожи. Визуализация утолщения базальной мембраны представляется возможной при выявлении экспрессии коллагена IV типа иммуногистохимическим методом. В изучаемых препаратах выявляется разрыхленность диффузно утолщенной стенки микрососудов кожи (рис. 2). Это не может не сказаться на проницаемости патологически измененных сосудов дермы. В то время как иммуногистохимическое изучение с применением антител к коллагену IV типа показало целостность базальной мембраны сосудов кожи без признаков утолщения и расслоения.

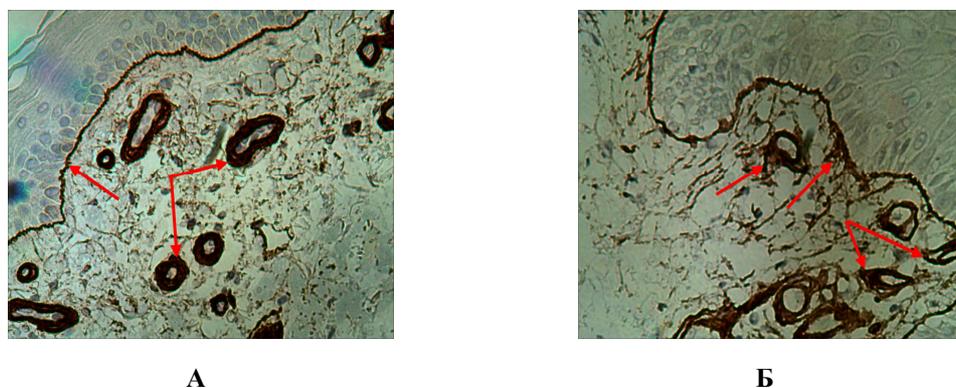


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к коллагену IV типа:

а – кожа здорового человека; б – кожа больного диабетом. Объектив × 40

При иммуногистохимическом исследовании сосудов микроциркуляторного русла кожи в реакции с CD31 выявлялась равномерная экспрессия антигена в эндотелии сосудов, что свидетельствует о физиологическом их состоянии (рис. 3). Однако окраска кожи больного диабетом выявила, что отмечается очагово-высокая экспрессия CD31, сочетающаяся с ее отсутствием вследствие атрофии эндотелия, что является наиболее стабильным изменением микрососудов. Тем не менее, большое количество кровеносных сосудов не обязательно связано с улучшением кровоснабжения в тканях поврежденных конечностей.

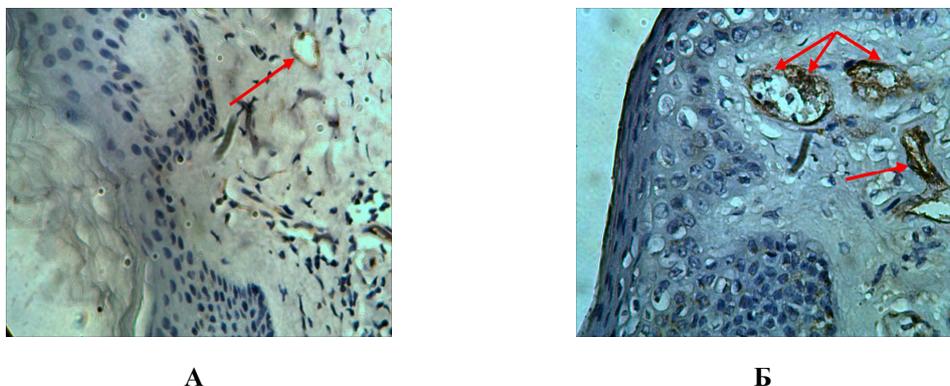


Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD31:

а – кожа здорового человека; б – кожа больного диабетом. Иммунопероксидазная реакция. Объектив × 40

Выявлено, что в коже диабетических больных отмечаются различия выраженности экспрессии Flt-1 в зависимости от выраженности микроангиопатии в конечности. Так, в кератиноцитах кожи ампутированной конечности отмечается тенденция к ослаблению экспрессии Flt-1 (рис. 4).

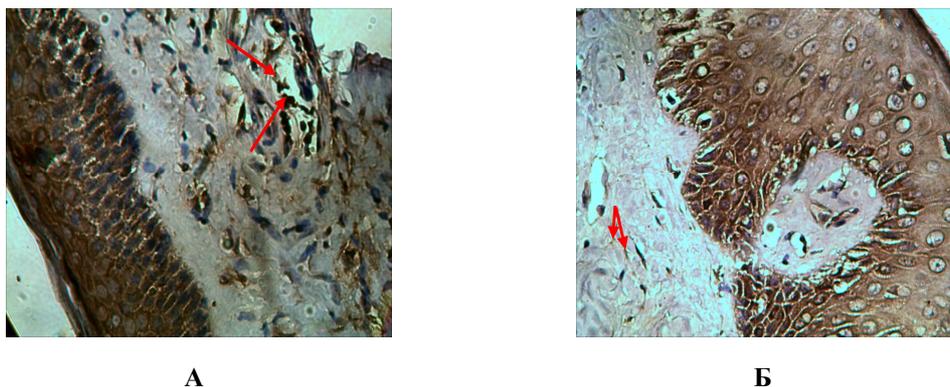


Рис. 4. А – экспрессия антител к рецепторам VEGF в коже здорового человека, б – экспрессия антител к рецепторам VEGF в коже ампутированной конечности диабетического больного. Иммунопероксидазная реакция. Объектив × 40

При оценке экспрессии белка bcl-2 в коже установлено, что иммунопозитивная реакция кератиноцитов к антителам белка определяется чаще в цитоплазме клеток кожи той области ампутированной конечности, в которой поражения микрососудов менее выражены. Соответственно, выраженная иммунопозитивная реакция к протеину bcl-2 выявлена в клетках эпидермиса здорового, в то время как в клетках эпидермиса конечности при диабетической ангиопатии выявлено отсутствие иммунопозитивной реакции к протеину bcl-2. При этом отмечалось возрастание показателей оптической плотности данного маркера в эпидермисе зоны операционного поля. Однако в кератиноцитах той области ампутированной конечности, в которой микроангиопатия выражена, экспрессия bcl-2 отсутствует. Вероятнее всего, протеин bcl-2, блокируя развитие апоптоза, может играть ключевую роль в выживании кератиноцитов с повреждениями, индуцированными гипоксией в условиях нарушенной трофики при диабетической ангиопатии (рис. 5). На препарате видно, что в коже здорового человека иммунопозитивная реакция кератиноцитов с антителами к bcl-2 выявлена как в клетках базального слоя, так и в дифференцированных кератиноцитах, что очень важно для регуляции численности клеток кожи.

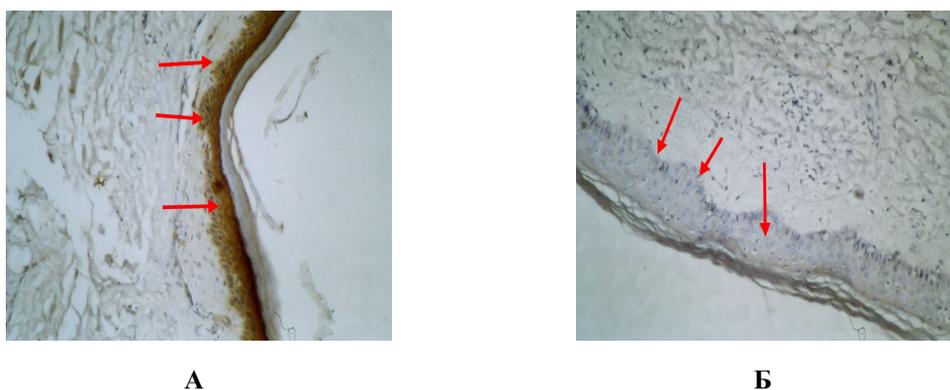


Рис. 5. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к белку bcl-2 в клетках эпидермиса: а – кожа здорового человека; б – кожа больного диабетом. Иммунопероксидазная реакция. Объектив × 20

Выводы. Иммуногистохимическое изучение кожи ампутированной конечности больных диабетом показало, что:

- в условиях диабета появляется отек, разрыхление и разрастание соединительной ткани сосочкового слоя дермы, расслоение волокон, образование полостей, а также лейкоцитарная инфильтрация;
- в этих условиях происходит диффузное утолщение базальной мембраны сосудов кожи диабетических больных, что выражается в сужении их просвета и, как следствие, нарушении адекватного кровотока;
- происходит повреждение эндотелия микрососудов кожи, что определяется иммуногистохимическим выявлением CD31. Обнаружено, что в коже диабетических больных происходит повреждение эндотелиальных клеток (рис. 3), и такие изменения не могут не сказаться на проницаемости сосудистой стенки и выполнении трофической функции сосудами;
- в коже ампутированной конечности наблюдается тенденция к снижению экспрессии рецепторов к эндотелиальному сосудистому фактору роста, что свидетельствует о падении пролиферативного потенциала эндотелия и нарушении процессов регенерации сосудов. Такие же изменения обнаружены и в эпидермисе у больных диабетом, что свидетельствует об уменьшении способности кератиноцитов к пролиферации;
- существует тенденция к снижению экспрессии белка bcl-2 кератиноцитами, либо ее отсутствие, что может свидетельствовать о возникновении апоптоза в эпидермисе в условиях диабетической ангиопатии.

Суммарным эффектом таких изменений является гибель кожи как органа.

Список литературы

1. Киясов, А. П. Современные технологии морфологических исследований : метод, рекомендации / А. П. Киясов. – Казань : Изд-во КГМУ, 2001. – 38 с.
2. Михалева, Л. М. Диабетическая микроангиопатия в пожилом и старческом возрасте. Клинико-морфологическая диагностика и лечение / Л. М. Михалева. – М. : Медицинское информационное агенство, 2009. – 176 с.
3. Салтыков, Б. Б. Иммуноморфологическое изучение диабетической микроангиопатии / Б. Б. Салтыков, В. К. Великов // Архив патологии. – 2000. – Т. 62, № 2. – С. 5–9.
4. Bir, S. C. Angiogenic properties of sustained release platelet-rich plasma : characterization in-vitro and in the ischemic hind limb of the mouse / S. C. Bir, J. Esaki, A. Marui et al. // Journal of Vascular Surgery. – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 870–879.
5. Deanfield, J. Endothelial function and dysfunction. Part I : methodological issues for assessment in the different vascular beds : a statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European society of hypertension / J. Deanfield, A. Donald, C. Ferri et al. // Journal of Hypertension. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 7–17.
6. Favaro, E. Hyperglycemia induces apoptosis of human pancreatic islet endothelial cells : effects of pravastatin on the Akt survival pathway / E. Favaro, I. Miceli, B. Bussolati // American Journal of Pathology. – 2008 – Vol. 173, № 2. – P. 442–450.

7. Goligorsky, M. S. Endothelial cell dysfunction : can't live with it, how to live without it / M. S. Goligorsky // American Journal of Physiology. – 2005. – Vol. 288, № 5. – P. F871–F880.
8. Kolluru, G. K. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing / G. K. Kolluru, S. C. Bir, C. G. Kevil – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3348526/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.09.2012.
9. Martin, A. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus / A. Martin, M. R. Komada, D. C. Sane // Medicinal Research Reviews. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 117–145.
10. Semenza, G. L. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis : mechanisms of blood vessel formation and remodeling / G. L. Semenza // Journal of Cellular Biochemistry. – 2007. – Vol. 102, № 4. – P. 840–847.
11. Traci, A. W. Novel Function for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 on Epiderma Keratinocytes / A. W. Traci, M. M. Annette // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 167. – P. 1257–1266.
12. Yang, Z. Critical effect of VEGF in the process of endothelial cell apoptosis induced by high glucose / Z. Yang, X. Mo, Q. Gong // Apoptosis. – 2008. – Vol. 13, № 11. – P. 1331–1343.

Горшунова Галина Николаевна, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: 8-917-228-80-63, e-mail: galakzn@mail.ru.

Девятаев Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, тел.: 8-917-398-20-23, e-mail: 2644225@mail.ru.

Валиуллин Виктор Владимирович, доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: 8-987-297-93-40, e-mail: valvv@kzn.ru.

УДК 616.12-009.72-036.11:616.98
© А.В. Дедов, А.А. Панов, 2013

А.В. Дедов, А.А. Панов

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Определена распространенность антител anti-CMV-IgM и anti-CMV-IgG у 136 больных острым коронарным синдромом и 50 доноров. Установлено отсутствие достоверных различий между этими двумя группами по распространенности антител. Позитивность по anti-CMV-IgM была ассоциирована с меньшей частотой осложнений и более «легким» течением острого коронарного синдрома. Причинами этого могут быть как особенности реактивности макроорганизма, так и механизмы интерференции вирусов.

Ключевые слова: цитомегаловирус, антитела, острый коронарный синдром.

A.V. Dedov, A.A. Panov

THE SERUM CYTOMEGALOVIRUS MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME AND THEIR CLINICAL VALUE

In 136 patients with acute coronary syndrome (ACS) and the control group of 50 blood donors the prevalence of anti-CMV-IgM and IgG antibodies was determined by ELISA. There were no significant differences between these 2 groups in the distribution of anti-CMV-antibodies. The positivity of anti-CMV-IgM antibodies was associated with lower frequency of complications in ACS (the more favourable current). The reasons for this phenomenon may be connected both with features of the macroorganism reactivity and of the mechanisms of viral interference.

Key words: cytomegalovirus, antibodies, acute coronary syndrome.

Введение. Острые и/или хронические инфекции могут влиять на инициацию, прогрессирование и нестабильность течения ИБС, а также усиливать развитие рестеноза и ускоренное развитие атеросклероза в коронарном трансплантате.

Появились данные о роли цитомегаловируса (CMV) в развитии атеросклероза. В исследовании, проведенном в Турции, в атеросклеротических бляшках от 28 больных с ИБС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном масштабе времени CMV-ДНК была обнаружена в 10,7 %. [1] Было установлено соответствие между сердечно-сосудистыми событиями (ССС), такими, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная коронарная смерть, и позитивностью по CMV (риск сердечно-сосудистого события (HR) = 1,24, с достоверностью 95 %) [2].

Цель: определить распространенность суммарных антител anti-CMV-IgM и anti-CMV-IgG среди больных острым коронарным синдромом (ОКС) и сопоставить их наличие с особенностями течения заболевания.

Материалы и методы исследования. У 50 здоровых доноров и 136 больных ОКС были определены anti-CMV-IgM и anti-CMV-IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением отечественных тест-систем производства фирмы «Вектор-бест» (ИммуноФА-IgG, IgM, IgA-ЦМВ) (Россия). Кровь забирали по общепринятой методике из локтевой вены, центрифугировали 10 мин при 3 000 оборотов в минуту и отсасывали сыворотку в пробирки для микропроб однократного применения. Полученные сыворотки хранились в условиях морозильной камеры при температуре -20°C до постановки реакции. Оценивалась частота признаков (в %), достоверность различий по критериям r и χ^2 , коэффициенты корреляции r и их достоверность.

Результаты исследования и их обсуждение. Распространенность anti-CMV-IgM у доноров составила 47,62 %, а в общей группе больных ОКС – 15,79 %, а anti-CMV-IgG – 95,24 и 98,95 %, соответственно (рис. 1).

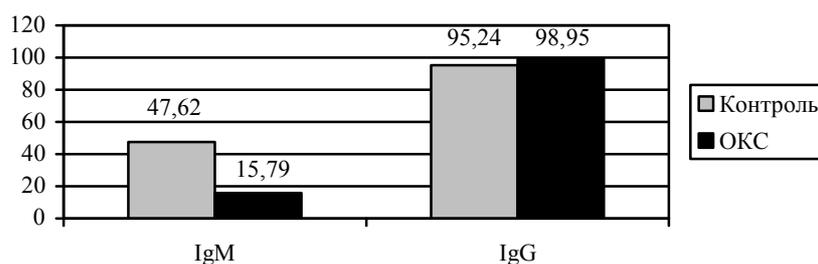


Рис. 1. Позитивность на наличие антител классов IgM и IgG к CMV у больных ОКС (%)

Таким образом, антитела к CMV (anti-CMV-IgG) очень широко распространены как среди здоровых доноров, так и среди больных ОКС. Достоверных различий между ними не было ($p > 0,05$).

Было проведено сравнение особенностей клиники у больных ОКС с наиболее высокими (группа 1) и наиболее низкими (группа 2) уровнями anti-CMV-IgM и anti-CMV-IgG по критерию p , а также корреляционный анализ между уровнями антител и различными клиническими, лабораторными и инструментальными признаками ОКС.

Первое, на что было обращено внимание, это меньшее количество жалоб у больных ОКС, позитивных по anti-CMV-IgM (anti-CMV-IgM (+)) по сравнению с негативными по anti-CMV-IgM (anti-CMV-IgM (-)): ни у одного больного с anti-CMV-IgM (+) не было выявлено жалоб на выраженный болевой загрудинный синдром (0 % против 71 %, $p < 0,01$), а также выраженную одышку (0 % против 19 %, $p < 0,05$). У 33 % больных ОКС с anti-CMV-IgM (+) имелась малосимптомная или бессимптомная клиническая картина против 14 % у anti-CMV-IgM (-) ($p > 0,05$). У больных anti-CMV-IgM (+) в 40 % имелся ОКС с подъемом сегмента ST, против 33 % у anti-CMV-IgM (-) ($p > 0,05$). Инфаркт миокарда (ИМ) развивался у anti-CMV-IgM (+) в 87 %, а у anti-CMV-IgM (-) в 74 % ($p > 0,05$). Класс тяжести ИМ у anti-CMV-IgM (+) составлял в среднем $1,93 \pm 0,33$ против $1,73 \pm 0,15$ у anti-CMV-IgM (-) ($p > 0,05$). Достоверных различий между группами, таким образом, было выявлено немного, однако общая тенденция к большей тяжести ОКС при отсутствии anti-CMV-IgM, очевидно, имеется.

У больных ОКС anti-CMV-IgM (+) по сравнению с anti-CMV-IgM(-) чаще встречался атеросклероз аорты (100 и 94 %, соответственно, $p < 0,05$). Вместе с тем, в группе с anti-CMV-IgM (+) реже

встречалась артериальная гипертония всех нозологических форм (67 против 90 %, $p > 0,05$).

Не было выявлено достоверных различий между группами больных ОКС по большинству параметров ЭКГ, однако наблюдалась тенденция к меньшему числу нарушений ритма у больных с anti-CMV-IgM (+). Среди больных с anti-CMV-IgM (+) не встречались такие локализации ИМ как передне-перегородочная и передне-боковая (0 % против 52 и 48 %, соответственно, $p < 0,05$ в обоих случаях). Данные локализации ассоциированы с большей тяжестью ИМ и более частым развитием осложнений. Анализ УЗИ сердца показал, что у anti-CMV-IgM (+) больных ОКС по сравнению с anti-CMV-IgM (-) имелась тенденция к гипертрофии левого желудочка, так как толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) составляла $10,3 \pm 1,5$ против $9,2 \pm 0,8$ мм ($p > 0,05$), а толщина задней стенки левого желудочка – (ТЗСЛЖ) – $13,6 \pm 0,7$ против $12,4 \pm 0,5$ мм ($p > 0,05$), соответственно.

У anti-CMV-IgM (+) больных ОКС были зафиксированы более низкие уровни триглицеридов ($99 \pm 21 < 119 \pm 18$ мг/дл, $p > 0,05$) по сравнению с группой anti-CMV-IgM (-). В первой группе по сравнению со второй заметно ниже была концентрация глюкозы при поступлении в стационар ($5,76 \pm 0,47 < 6,62 \pm 0,35$ ммоль/л, $p > 0,05$), а также не встречался сахарный диабет 2 типа (0 % против 9 %, $p < 0,05$).

В первой группе был ниже уровень сегментоядерных нейтрофилов (СЯН) по сравнению со второй ($64,50 \pm 3,73$ % против $69,42 \pm 1,62$ %, $p > 0,05$). Уровень полиморфноядерных нейтрофилов ПЯН (юные) был достоверно ниже ($2,83 \pm 0,54$ % $< 5,23 \pm 0,84$ %, $p < 0,05$) в первой группе, тогда как концентрация лимфоцитов была заметно выше ($27,67 \pm 2,95$ % против $21,54 \pm 1,29$ %, $p > 0,05$).

Важным представляется наличие или отсутствие признаков сенсибилизации к важнейшим сапрофитам и условно-патогенным микроорганизмам. В группе ОКС с anti-CMV-IgM (+) по сравнению с ОКС- anti-CMV-IgM (-) обращают на себя внимание более низкие концентрации антител к *Streptococcus* spp. ($5,63 \pm 2,12 < 8,11 \pm 1,63$ мкг/л, $p > 0,05$), *Pseudomonas* spp. ($8,52 \pm 2,17 < 10,40 \pm 1,39$ мкг/л, $p > 0,05$), *Protaeus* spp. ($8,24 \pm 1,35 < 11,37 \pm 1,14$ мкг/л, $p > 0,05$), *Staphylococcus* spp. ($5,83 \pm 0,93 < 15,82 \pm 2,62$ мкг/л, $p < 0,05$), антифосфолипидные антитела ($11,12 \pm 6,02 < 22,96 \pm 2,90$ мкг/л, $p > 0,05$). В большинстве случаев они были значительно ниже «нормальных» значений

Интерес представляет корреляционный анализ между уровнями anti-CMV-IgM и маркерами важнейших вирусов и микроорганизмов при ОКС, которые потенциально могут модифицировать клиническую картину заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Корреляционные зависимости между уровнями anti-CMV-IgM и маркерами клинически значимых вирусов и микроорганизмов при ОКС

Параметр	Коэффициент корреляции (Pearson Correlation)	P	Число больных
<i>Chlamydia pneumoniae</i> -IgA	0,15	0,15	94
<i>Chlamydia pneumoniae</i> -IgG	0,09	0,38	95
<i>Chlamydia pneumoniae</i> -IgM	0,23	0,02	95
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> -IgA	-0,23	0,03	95
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> -IgM	0,20	0,06	95
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> -IgG	-0,18	0,09	95
Herpes simplex virus (HSV1)-IgM	-0,06	0,56	95
Herpes simplex virus (HSV1)-IgG	0,045	0,67	94
Cytomegalovirus (CMV)-IgG	-0,24	0,02	95
Epstein-Barr Virus (EBV)-IgM	0,27	0,009	95
Epstein-Barr Virus (EBV)-IgG	-0,23	0,03	95
Hepatitis A Virus (HAV)-IgG	-0,19	0,08	81
Anti- <i>Helicobacter pylori</i> (суммарные антитела)	-0,23	0,03	95

Очевидно, имеются статистически значимые корреляции слабой силы между наличием anti-CMV-IgM и антител к *Chlamydia pneumoniae*-IgM, *Mycoplasma pneumoniae*-IgA, anti-EBV-IgM и IgG, anti-CMV-IgG, anti-HAV-IgG, anti-*Helicobacter pylori* (суммарные). Большая часть из них носит обратно пропорциональный характер (негативные). Это, видимо, указывает на «протективную» роль anti-CMV-IgM в отношении сенсибилизации ко многим вирусным и бактериальным антигенам.

Анализ влияния anti-CMV-IgG на особенности течения ОКС является достаточно сложной задачей, так как практически все население имеет антитела данного класса, вне зависимости от наличия какого-либо заболевания. Наиболее целесообразным подходом представлялось проведение корреляционного анализа и изучение влияние наличия высокого или низкого уровня антител на факторы, оп-

ределяющие клиническую картину болезни. Было установлено, что клинические особенности течения ОКС у больных с максимально высокими (M1) и низкими (M2) уровнями anti-CMV-IgG, определенные полуколичественно (в единицах оптической плотности), действительно имели место. В группе M1 зафиксировано 15 % ОКС с подъемом сегмента ST, а в M2 – 50 % случаев ($p < 0,05$), хотя частота развития ИМ в группах было практически одинаковой (75 и 80 %, соответственно, $p > 0,2$). Класс тяжести развившегося ИМ был несколько меньше в группе M1 против M2 (1,55 против 1,80, $p > 0,05$). Установлена достоверная корреляция между высоким уровнем антител anti-CMV-IgG и наличием артериальной гипертензии, в том числе симптоматической (склеротической) гипертензии (70 против 35 %, $p < 0,05$). Этого не наблюдалось в отношении эссенциальной гипертензии (гипертонической болезни). Интересным фактом оказалось полное отсутствие такого сопутствующего заболевания, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у лиц группы ОКС-M1 (0 %) по сравнению с ОКС-M2 (30 %, $p < 0,05$).

При анализе ЭКГ не было выявлено каких-либо статистически значимых различий между группами ни по одному из параметров. Вместе с тем, наблюдается наличие большого числа незначительных и незначительных, но заметных нарушений (в пределах 5 %) у больных группы ОКС-M2: синусовая тахикардия, все виды экстрасистолии, пароксизмы мерцания предсердий, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), гипертрофия левого желудочка, что создает впечатление большей тяжести течения заболевания у этих пациентов. При корреляционном анализе выявлены достоверные негативные зависимости между концентрацией anti-CMV-IgG и наличием экстрасистолии ($r = -0,57$, $p < 0,001$), атрио-вентрикулярной блокады 2–3 степени ($r = -0,57$, $p < 0,01$).

Анализ эхокардиограмм показал, что фракция изгнания (ФИ) в группе ОКС-M1 составила $70,50 \pm 2,36$ % против $59,43 \pm 2,16$ % в группе ОКС-M2 ($p < 0,05$). У больных с высоким уровнем антител anti-CMV-IgG оказались заметно более низкие значения конечного диастолического объема (КДО) ($139,42 \pm 10,97$ мл $< 170,62 \pm 10,36$ мл, $p < 0,05$) и конечного систолического объема (КСО) ($41,00 \pm 4,52$ мл $< 72,77 \pm 7,57$ мл, $p < 0,05$), что указывает на склонность к дилатации камер сердца у anti-CMV-IgG- негативных по сравнению с anti-CMV-IgG- позитивными больными ОКС. Отметим также, что признаки гипокинезии миокарда в группе anti-CMV-IgG- позитивных составляли 15 %, а у anti-CMV-IgG- негативных – 43 % ($p > 0,05$). То же, но в меньшей степени касается диастолической дисфункции (50 против 64 %, $p > 0,05$).

Несколько противоречивый характер носят данные биохимических анализов. С одной стороны, у больных ОКС-M1 имеется тенденция к более высоким значениям холестерина ($5,82 \pm 0,21 > 5,44 \pm 0,22$ ммоль/л, $p > 0,05$), триглицеридов ($214,26 \pm 46,97 > 143,57 \pm 32,92$ мг/дл, $p > 0,05$), бета-липопротеидов ($588,95 \pm 52,64$ мг/дл $> 507,65 \pm 49,54$ мг/дл, $p > 0,05$). С другой стороны, в группе M1, по сравнению с M2, имелись более низкие уровни ферментов – маркеров цитолиза, отражающих степень повреждения миокарда, а также негативные корреляционные зависимости между данными показателями: аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($35,90 \pm 4,90 < 40,61 \pm 6,98$ Ед/л, $p > 0,05$; $r = -0,37$, $p < 0,001$), аспартатаминотрансферазы (АСТ) ($33,33 \pm 3,54 < 77,82 \pm 26,53$ Ед/л, $p > 0,05$; $r = -0,83$, $p < 0,001$), особенно лактатдегидрогеназы (ЛДГ1) ($132,57 \pm 24,28$ против $474,40 \pm 115,72$ Ед/л, $p < 0,05$; $r = -0,54$, $p < 0,001$). Показатели креатинфосфокиназы (КФК, Ед/л) не достигали достоверных различий в рассматриваемых группах ($p > 0,02$). Несколько ниже в группе M1 по сравнению с M2 были показатели протромбинового индекса (ПИ = $98,00 \pm 2,82$ % против $101,06 \pm 1,41$ %), что можно отметить как слабую тенденцию ($p > 0,2$). Наконец, определенный интерес представляют различия между группами по уровню С-реактивного белка (СРБ) при поступлении ($2,35 \pm 1,33 < 3,50 \pm 1,40$ мг/л) и спустя 2 недели после госпитализации ($0,00 \pm 0,00 < 2,25 \pm 1,25$ мг/л). Во всех случаях $p > 0,05$.

Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем anti-CMV-IgG и общей концентрацией лейкоцитов крови ($r = -0,21$, $p < 0,05$). В группе M1 по сравнению с M2 выявлялись значительно более низкие концентрации СЯН ($66,88 \pm 1,49$ % $< 76,00 \pm 1,00$ %, $p < 0,05$), более высокие уровни лимфоцитов ($21,63 \pm 1,56$ % $> 16,00 \pm 1,00$ %, $p < 0,05$) и ПЯН ($5,63 \pm 1,40$ % против $3,50 \pm 1,50$, $p > 0,05$). Достоверно отличался между группами M1 и M2 уровень СОЭ при поступлении и через 2 недели (для M1 – $8,00 \pm 1,18$ и $13,42 \pm 2,72$ мм/ч и для M2 – $6,60 \pm 1,07$ и $14,50 \pm 3,47$ мм/ч, $p < 0,05$, соответственно).

Корреляций с уровнем антител к основным сапрофитам и условно-патогенным микроорганизмам практически не имелось, за исключением единственной корреляции высокой степени достоверности и силы между уровнем anti-CMV-IgG и антителами к *Klebsiella pneumoniae* ($r = -0,62$, $p = 0,0003$). Отметим, что у лиц группы ОКС-M1 имелись более низкие уровни антифосфолипидных антител (АФЛА) по сравнению с ОКС-M2 ($6,90 \pm 2,21 < 19,57 \pm 7,26$ мкг/л, $p > 0,05$). Данные корреляции

ляционного анализа между уровнями anti-CMV-IgG и маркерами важнейших вирусов и микроорганизмов при ОКС приведены в таблице 2.

Таблица 2

Корреляционные зависимости между наличием anti-CMV-IgG и маркерами клинически значимых вирусов и микроорганизмов при ОКС

Параметр	Коэффициент корреляции (Pearson Correlation)	p	Число больных
Chlamydia pneumoniae-IgA	-0,09	0,38	94
Chlamydia pneumoniae-IgG	-0,08	0,45	95
Chlamydia pneumoniae-IgM	-0,21	0,04	95
Mycoplasma pneumoniae-IgA	-0,11	0,28	95
Mycoplasma pneumoniae-IgM	-0,49	<0,01	95
Mycoplasma pneumoniae-IgG	-0,10	0,36	95
Herpes simplex virus (HSV1)-IgM	-0,10	0,36	95
Herpes simplex virus (HSV1)-IgG	-0,01	0,92	94
Cytomegalovirus (CMV)-IgM	-0,24	0,02	95
Epstein-Barr Virus (EBV)-IgM	-0,23	0,03	95
Epstein-Barr Virus (EBV)-IgG	-0,09	0,41	95
Hepatitis A Virus (HAV)-IgG	-0,02	0,85	81
Anti-Helicobacter pylori (суммарные антитела)	-0,07	0,52	95

Определяются статистически значимые корреляции слабой силы между наличием anti-CMV-IgG и антител к Chlamydia pneumoniae класса IgM, Mycoplasma pneumoniae IgM, anti-EBV-IgM, anti-CMV-IgG. Все они имеют обратно пропорциональный характер (негативные).

Заключение. Больные ОКС достоверно не отличаются от доноров по распространенности суммарных антител anti-CMV-IgM и IgG. Однако позитивность по наличию антител anti-CMV-IgM ассоциирована с тенденцией к более «легкому» течению ОКС по данным комплекса клинических и лабораторно-инструментальных показателей, меньшей частотой осложнений. В большей степени данный «протективный» эффект обнаруживается у пациентов с низким уровнем anti-CMV-IgG. Обращает на себя внимание меньшая степень повышения маркерных ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ1, КФК), отражающая размер зоны некроза миокарда, достоверно более высокие показатели сократимости миокарда, более низкий уровень сенсibilизации к основным сапрофитам и условно-патогенным микроорганизмам и вирусам. На более благоприятное течение ОКС в этой группе не влияют тенденции к большей частоте артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и дислипидемии. Можно говорить о «протективном» модифицирующем влиянии anti-CMV-IgM и IgG на течение ОКС. Причины данного феномена могут быть связаны как с реактивностью макроорганизма, так и с взаимодействием вирусов и микроорганизмов, в частности, с интерференцией вирусов.

Список литературы

1. Altun, B. Investigation of herpes group and hepatitis A virus nucleic acids in the atherome plaque samples of patients with coronary arterial disease / B. Altun, S. Rota, M. Demircin et al. // Mikrobiyol Bul. – 2007. – Vol. 41, № 4. – P. 537–544.
2. Smieja, M. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study / M. Smieja, J. Gnarpe, E. Lonn et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 2. – P. 251–257.

Дедов Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ревматологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: dedov1965@rambler.ru.

Панов Анатолий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом ревматологии, 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.

Ю.А. Дударева, Я.Н. Шойхет, В.А. Гурьева

**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
У ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ ПОТОМКОВ ЛИЦ,
НАХОДИВШИХСЯ В ЗОНЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Представлены результаты исследования частоты анемии, гематологических показателей во время беременности у второго поколения потомков лиц, прауродители которых находились в зоне радиационного воздействия (основная группа), и первого поколения потомков лиц, родители которых проживали в зоне воздействия факторов химического производства (группа сравнения). В качестве контрольной группы были выделены потомки лиц, которые проживали в экологически более благополучном районе (контрольная группа). Показана высокая частота нормохромной анемии у беременных основной группы.

Ключевые слова: анемия, радиационное воздействие, потомки.

Yu.A. Dudareva, Ya.N. Shoikhet, V.A. Gurjeva

**THE IRON DEFICIENCY ANEMIA DURING PREGNANCY AT TWO GENERATIONS
OF THE DESCENDANTS HAVING BEEN IN THE RADIATION EXPOSURE**

The results of research in anemia, hematological indices during pregnancy in the second-generation descendants of persons whose grandparents were in the area of radiation exposure (study group) and the first generation of descendants of persons whose parents lived in the zone of influence of the chemical factors of production (control group) are represented. The control group consisted of the descendants of people who lived in the more environmentally safe area (control group). High frequency of normochromic anemia was in pregnant women of the main group.

Key words: anemia, radiation acting, the descendants.

Введение. Активная антропогенная и техногенная деятельность человека, испытания ядерного оружия, крупномасштабные экологические катастрофы привели к значительному ухудшению состояния окружающей среды [1, 6]. Одним из проявлений нарушения экологического фона являются анемии у беременных [2, 4], частота которых довольно высока и колеблется от 15 до 30 %, а в некоторых районах России доходит до 49 %, причем 90 % всех анемий у беременных приходится на долю железодефицитной [5]. Анемии у беременных первого поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия на следе ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне, наблюдались у 36 %, что было почти в 4 раза чаще, чем у женщин контрольной группы [1]. Ранее проведенные исследования показали, что иммуногенетически обусловленная повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов у потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия на следе ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне, приводит к нарушению пролиферации и дифференцировки стволовой кроветворной клетки, а в дальнейшем – к различным гипопластическим состояниям кроветворной системы [6].

Цель: проанализировать частоту и характер железодефицитной анемии у второго поколения потомков лиц во время беременности, прауродители которых находились в зоне радиационного воздействия.

Материалы и методы исследования. В основу работы положены данные о 96 беременных Алтайского края, прауродители которых проживали на территории Алтайского края в регионах с разной экологической обстановкой. Исследование включало в себя ретроспективный анализ данных из архивных источников медицинских документов КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» с 1999–2010 гг. (обменно-уведомительная карта беременной и родильницы форма № 113/у, истории родов форма № 096/у).

В основную группу вошли данные о 45 беременных, являющихся вторым поколением потомков лиц, проживающих в населенных пунктах Алтайского края, находившихся на следе ядерного взрыва 29.08.1949 г. на Семипалатинском полигоне (согласно распоряжения Правительства РФ от

08.02.2002 № 156-р «О внесении изменений и дополнений в распоряжения Правительства РФ от 10.02.1994 № 162-р, от 15.03.1995 № 356-р» [3]).

В группу сравнения вошли 28 беременных, являющихся потомками (детьми) лиц, проживающих в населенных пунктах Алтайского края с наличием факторов химического производства.

К контрольной группе были отнесены 23 беременных, которые сами, их родители, прародители, не подвергались воздействию ионизирующего излучения, факторов химического производства, но проживающих на территории со сходными эколого-гигиеническими характеристиками.

На основании данных медицинской документации проводился анализ экстрагенитальной патологии у беременных сопоставляемых групп. Лабораторные данные включали в себя оценку уровня гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, цветовой показатель. У женщин в сопоставляемых группах была исключена почечная патология, ассоциированная с макро- и микрогематурией (хронический гломерулонефрит и пиелонефрит, мочекаменная болезнь, поликистоз почек, опухоли почек и мочевого пузыря). Проведено сопоставление групп населения по возрасту и социальному положению. Все обследованные женщины имели одинаковый социальный статус (экономические, жилищные условия), присущий в настоящее время жителям Алтайского края. По профессиональному статусу группы также были сопоставимы (домохозяйки, разнорабочие, служащие). Образование женщин, участвующих в исследовании, значимо не отличалось, основная часть имела среднее образование. Статистическая значимость результатов исследования оценивалась различными методами с учетом характера признака и типа распределения. При нормальном распределении показатели указывались в виде среднего значения, стандартного отклонения ($X \pm \sigma$). Значения долевых показателей (% или число обследованных на 100) представлены в виде:

$$\hat{P} \pm S_{\hat{p}} t$$

где \hat{P} – оценка доли;

$S_{\hat{p}} t$ – 95 % – стандартная предельная ошибка доли.

Определение статистической значимости отличий между сравниваемыми группами по частотам проводилось с помощью критерия Фишера, χ^2 с поправкой Йетса. Обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0, Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате анализа данных медицинской документации установлены статистически значимые различия распространенности анемий у беременных в сопоставляемых группах. Частота анемии среди беременных основной группы составила $66,7 \pm 13,8$ % и встречалась чаще на $49,3$ %, чем в контрольной группе ($17,4 \pm 3,2$ %; $p = 0,0003$) и на $38,1$ % чаще, чем в группе сравнения ($28,6 \pm 2,0$ %; $p = 0,002$). В структуре анемии в сопоставляемых группах преобладала анемия легкой степени, но частота в основной группе превышала тот же показатель в контрольной группе на $42,6$ % и составила $60,0 \pm 14,3$ % и $17,4 \pm 3,2$ % ($p = 0,002$), соответственно. В группе сравнения частота анемии легкой степени была значимо меньше, чем в основной группе на $31,4$ % ($28,6 \pm 2,0$ %; $p = 0,018$).

В то же время анемия средней степени тяжести наблюдалась только в основной группе ($6,7 \pm 1,1$ %), в контрольной группе и группе сравнения таких случаев не обнаружено, хотя значимых различий не получено. Изучение экстрагенитальной патологии в сопоставляемых группах показало, что частота заболеваний желудочно-кишечного тракта в сопоставляемых группах значимо не различалась и составила $18,8 \pm 0,7$ %; $9,4 \pm 1,1$ % и $1,5 \pm 0,4$ % ($p > 0,05$), соответственно.

В основной группе у беременных отмечено снижение гемоглобина как в первом триместре беременности, так и после родов. При постановке на учет по беременности показатель гемоглобина в основной группе ($111,7 \pm 11,9$ г/л) был значимо ниже при сопоставлении с контрольной группой ($127,0 \pm 11,5$ г/л; $p < 0,05$) и группой сравнения ($124,1 \pm 11,6$ г/л; $p < 0,05$) (табл.). В послеродовом периоде вследствие различных физиологических и патологических процессов уровень гемоглобина снижался еще больше. У беременных основной группы снижение гемоглобина было более значительное, чем в контрольной и группе сравнения, $106,5 \pm 13,1$ г/л; $119,0 \pm 9,5$ г/л и $112,5 \pm 13,8$ г/л ($p < 0,05$), соответственно, (табл.). Вероятнее всего, причиной такого значительного снижения гемоглобина у пациенток основной группы были кровотечения в родах и послеродовом периоде. Проведенный анализ показал, что у беременных основной группы акушерские кровотечения встречаются на $22,2$ % чаще, чем у беременных контрольной группы $22,2 \pm 1,8$ % и 0 ± 0 %; ($p = 0,013$), соответственно. Медиана объема кровопотери в родах, послеродовом периоде в основной группе составила $600,0$ мл ($V_{0,25} 300$; $V_{0,75} 700$), что значимо различается с данным показателем в контрольной группе, где объем кровопотери – $250,0$ мл ($V_{0,25} 200$; $V_{0,75} 300$; $U = 150,5$; $p = 0,000002$).

Основные гематологические показатели у беременных

Показатели	Группы беременных					
	основная, (n = 45)		сравнения, (n = 28)		контрольная, (n = 23)	
	первый триместр	после родов	первый триместр	после родов	первый триместр	после родов
	$\bar{X} \pm \sigma$	$\bar{X} \pm \sigma$				
Гемоглобин (г/л)	111,7 ± 11,9*	106,5 ± 13,1*	124,1 ± 11,6**	112,5 ± 13,8**	127,0 ± 11,5	119,0 ± 9,5
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,5 ± 0,5*	3,4 ± 0,4*	3,9 ± 0,4**	3,6 ± 0,4**	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,4
Гематокрит (%)	34,0 ± 3,3*	33,1 ± 3,9*	36,7 ± 3,3**	34,1 ± 7,7	37,0 ± 3,1	36,0 ± 3,5
Цветовой показатель	0,9 ± 0,07	0,9 ± 0,03	0,9 ± 0,05	0,9 ± 0,04	0,9 ± 0,06	0,9 ± 0,05

Примечания: * – статистическая значимость различия показателей между основной группой и контрольной группой ($p < 0,05$), ** – статистическая значимость различия показателей между основной группой и группой сравнения ($p < 0,05$)

Характерным признаком анемии является снижение эритроцитов. Так, в основной группе этот показатель значимо ниже, чем в контрольной группе и группе сравнения ($3,5 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$; $3,8 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$ и $3,9 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$; $p < 0,05$, соответственно). В послеродовом периоде количество эритроцитов в сопоставляемых группах также значимо различалось ($p < 0,05$) (табл.). Показатель гематокрита (соотношение объемов эритроцитов и плазмы) в основной группе был снижен (как исходный, так и после родов) и составил $34,0 \pm 3,3 \%$ и $33,1 \pm 3,9 \%$, соответственно, что значимо отличается от тех же показателей в контрольной группе ($37,0 \pm 3,1 \%$ и $36,0 \pm 3,5 \%$; $p < 0,05$, соответственно) и группе сравнения ($36,7 \pm 3,3 \%$ и $34,1 \pm 7,7 \%$; $p < 0,05$, соответственно). Одним из важных гематологических показателей, характеризующих анемию, является цветовой показатель, выражающий относительное содержание гемоглобина в эритроцитах. Цветовой показатель у беременных основной группы (как исходный, так и в послеродовом периоде) значимо не отличался от контрольной группы и составил в среднем 0,9 в обеих группах ($p > 0,05$) (табл.).

При анализе показателей крови у женщин основной группы обнаружены отклонения, указывающие на нормохромный характер анемии. Исходно причинами анемии у потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, вероятно, были иммуногенетические перестройки в сторону повышения экспрессии генов провоспалительных цитокинов и их продукции [6]. Избыточная концентрация провоспалительных цитокинов способствует нарушению продукции эритропоэтина, пролиферации и дифференциации эритроидных клеток-предшественников, снижению выживаемости эритроцитов, нарушению метаболизма и утилизации железа [7]. Одной из возможной причин анемии у женщин основной группы является передающийся в поколениях трансплацентарным путем и при грудном вскармливании дефицит железа, так как у их матерей (первое поколение потомков) в ранее проведенных исследованиях показана более высокая частота анемии [1]. Анемия в послеродовом периоде у женщин основной группы обусловлена не только исходно низкими гематологическими показателями, но и более высокой частотой акушерских кровотечений в родах и послеродовом периоде с кровопотерей, превышающей физиологическую.

Заключение. У второго поколения потомков, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия, частота нормохромной анемии значительно превышала показатели контрольной группы.

Список литературы

1. Гурьева, В. А. Состояние здоровья женщин в двух поколениях, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию при испытаниях ядерного устройства на Семипалатинском полигоне : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Гурьева. – СПб., 1996. – 26 с.
2. Джаманаева, К. Б. Клинико-патогенетические аспекты развития анемии беременных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / К. Б. Джаманаева. – Алматы, 2001. – 38 с.
3. Распоряжение Правительства РФ от 08.02.2002 г. № 156-р «О внесении изменений и дополнений в распоряжения Правительства РФ от 10.02.1994 г. № 162-р, от 15.03.1995 № 356-р». – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_35383/, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.10.2012.
4. Чернова, В. М. Анемия скрытая эпидемия / В. М. Чернова. – М. : Мега-Про, 2004. – 76 с.
5. Шехтман, М. М. Экстрагенитальная патология и беременность / М. М. Шехтман. – М. : Медицина, 1987. – 296 с.

6. Шойхет, Я. Н. Иммуная система населения, подвергшегося радиационному воздействию на следе ядерного взрыва / Я. Н. Шойхет, В. А. Козлов, В. И. Коненков и др. – Барнаул, 2000. – 179 с.

7. Grotto, H. Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis / H. Z. Grotto // Med. Oncol. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 12–21.

Дударева Юлия Алексеевна, врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр-т. Ленина, д. 40, тел.: 8-906-941-30-26, e-mail: julia.dudareva@mail.ru.

Шойхет Яков Наумович, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии имени проф. И.И. Неймарка с курсом хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40 Тел. (3852) 68-50-23, e-mail: starok100@mail.ru.

Гурьева Валентина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 656038, г. Барнаул, пр-т. Ленина, д. 40, тел.: (3852) 68-96-22, e-mail: ag.fpk@mail.ru.

УДК [616. 33 +616.342]- 002: 546.172.6-31]- 053.2-07 (045)

© О.В. Завьялова, Ю.М. Сливаковский, О.А. Лукина,

Н.Б. Захарова, Е.А. Сироткин, А.А. Свирина, 2013

О.В. Завьялова¹, Ю.М. Сливаковский¹, О.А. Лукина¹,

Н.Б. Захарова¹, Е.А. Сироткин¹, А.А. Свирина²

СОДЕРЖАНИЕ ОКСИДА АЗОТА (НИТРИТОВ) И ПЕПСИНОГЕНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТАХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Минздрава России

²Клиническая больница имени С.Р. Миротворцева ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет имени В.И. Разумовского», Минздрава России, г. Саратов

Инфицирование бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из основных этиопатогенетических факторов развития хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей. Представлены результаты исследования уровня метаболитов оксида азота (NO) сыворотки крови как одного из маркеров процесса эндотелиальной дисфункции, а также пепсиногена 1 (ПГ1) и пепсиногена 2 (ПГ2) в зависимости от обнаружения инфицированности *H. pylori* у детей с хроническим гастродуоденитом. Отмечена взаимосвязь уровня этих показателей, которые при нарастании активности воспалительного процесса на фоне инфицирования являются отягощающими по отношению к выраженности воспаления гастродуоденальной области.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, пепсиноген 1 и пепсиноген 2, нитриты сыворотки крови, *Helicobacter pylori*.

O.V. Zavyalova, Yu.M. Spivakovsky, O.A. Lukina,

N.B. Zaharova, E.A. Sirotkin, A.A. Svirina

THE CONTENT OF NITROGEN OXIDES (NITRITES) AND PEPSINOGEN IN BLOOD SERUM IN CHRONIC GASTRODUODENITIS ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI IN CHILDREN

The contamination with the *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bacterium is one of the main etiopathogenetic factors of children gastroduodenal area chronic inflammatory diseases. The results of research of blood serum metabolite nitric oxide level (NO) as one of endothelial malfunction process as well as pepsinogen 1 (PG1) and pepsinogen 2 (PG2) de-

pending on the availability of *Helicobacter pylori* bacterium in children with chronic gastroenteritis are given. It was noted that correlation of level indicators which were in aggravated relation to the inflamed gastroenteric area the activity of inflammatory process in the background of infection increased.

Key words: children, chronic gastroenteritis, nitric oxide, *Helicobacter pylori*, pepsinogen.

Введение. В настоящее время доказана роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии заболеваний гастроэнтеральной зоны – хронического гастрита (ХГ), хронического гастроэнтерита (ХГД), язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), MALT-лимфомы и некардиального рака желудка (РЖ) [1]. На фоне инфицирования, которое обычно происходит в детском или подростковом возрасте, развивается хроническое воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ) с постепенным формированием воспаления антрального отдела или всех отделов желудка. Одним из ключевых факторов, определяющих топографию гастрита, а, следовательно, и вероятность развития ЯБЖ, ЯБДПК или РЖ, является уровень секреции соляной кислоты (НС) [1, 3, 8]. Одним из неинвазивных косвенных методов оценки желудочной секреции НС является определение пепсиногена (ПГ) в сыворотке крови. Доказана взаимосвязь между уровнем сывороточного ПГ и тяжестью воспалительного поражения СОЖ, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве перспективного маркера атрофии клеток желудочного эпителия. Клетками желудка секретируются ПГ1 и ПГ2. Исследование уровня ПГ1 дает информацию о состоянии кислотно-секреторной функции желез тела и фундального отдела желудка, а ПГ2 – всех отделов желудка. Исследования последних лет показали, что уровень ПГ1 у больных РЖ и атрофическим гастритом (АГ) ниже, чем у пациентов с ЯБ ДПК и неатрофическим гастритом [3, 5]. Известно, что *H. pylori* вырабатывает аммиак, который нарушает регуляцию секреции НС в сторону гиперхлоргидрии. Непрерывная повышенная секреция НС является одним из важных факторов развития гастроэнтеральной язвы. Серологическим маркером повышенной секреции НС служит повышение в крови ПГ1. При проникновении *H. pylori* в париетальные клетки развивается «париетальноклеточная недостаточность» и гипохлоргидрия. При сниженной кислотности *H. pylori* беспрепятственно колонизирует СОЖ, вызывая воспаление всех его отделов. Хроническое активное воспаление через эффекты провоспалительных цитокинов еще больше ингибирует функцию париетальных клеток, что приводит к постепенному развитию атрофии главных желез тела желудка. Нарастает гипохлоргидрия, в крови повышается уровень гастрина и снижается концентрация ПГ1. На этом фоне растет вероятность развития РЖ [1, 2, 4].

Активированные антигенами *H. pylori* нейтрофильные лейкоциты повреждают эндотелий мелких сосудов и вызывают нарушения микроциркуляции и трофики СОЖ [1]. Экспериментально доказано, что на фоне высокой активности воспаления в СОЖ наблюдается гиперпродукция NO и развитие дисфункции эндотелия [6].

В доступной литературе имеется ограниченное число публикаций, отражающих связь между содержанием стабильных метаболитов NO (нитритов) и концентрацией ПГ у больных детей при заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*. Все вышеизложенное определило актуальность данного исследования.

Цель: определить содержание нитритов, ПГ1, ПГ2 в сыворотке крови у детей с воспалительными заболеваниями желудка и ДПК, ассоциированными с *H. pylori*.

Материалы и методы исследования. Обследован 51 ребенок в возрасте от 10 до 16 лет. Дети находились на стационарном обследовании и лечении в клинике госпитальной педиатрии Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» в период 2011–2012 гг.

На основании тщательного анализа жалоб при поступлении, данных анамнеза жизни и болезни, объективного осмотра и лабораторно-инструментальных исследований и в зависимости от выявленных маркеров *H. pylori*, все больные (n = 51) были распределены на две группы: первую группу составили дети с ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, – 21 ребенок (41 %), вторую – дети с ХГД, не ассоциированным с *H. pylori*, – 30 детей (59 %).

Согласно намеченному плану обследования во всех группах больных оценивались жалобы, данные анамнеза, данные объективного осмотра, а также дополнительно изучалось содержание метаболитов NO (нитритов), ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови. Во всех случаях верификация диагноза проводилась по данным фиброгастроэнтероскопии (ФГДС) и суточной внутрижелудочной рН-метрии. Определение наличия *H. pylori* проводилось при помощи цитологического исследования биоптата СОЖ и уреазного дыхательного теста. Кровь для получения сыворотки забирали из

кубитальной вены обследуемых в утренние часы (8–9 часов) натощак после низконитратного ужина, что, по литературным данным, соответствует базальному уровню NO [7]. Для определения общего количества NO, эндогенного нитрита (Nitrite) и нитрата (Nitrate) в сыворотке крови использовали наборы реактивов фирмы «R&D Systems Inc.» (США). О содержании NO в сыворотке крови судили по изменению концентрации нитритов. Концентрацию эндогенного и общего нитрита определяли колориметрически по азо-красителю, образующемуся в реакции Грисса. Результаты выражали в микромолях на литр (мкмоль/л). Для неморфологической оценки состояния СОЖ определяли ПГ1 и ПГ2, антитела к H. pylori в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Biostatistica 4.03. Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни. Описание количественных признаков представлено в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверным считали различие более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Уровень нитритов сыворотки крови у обследованных детей не зависел от возраста и пола. Установлено, что пациенты с ХГД, ассоциированным с H. pylori ($n = 21$), достоверно чаще предъявляли жалобы на тошачковые боли, боли в животе в эпигастрии после еды, чувство раннего насыщения, ночные боли.

Уровень ПГ1 был достоверно выше ($p = 0,002$) в группе детей с ХГД, ассоциированным с H. pylori ($n = 21$) (Me 129,5 мг/л, C_{25} 78 мг/л; C_{75} 177 мг/л), по сравнению с группой детей с ХГД, не ассоциированным с H. pylori (Me 96,8 мг/л, C_{25} 50,1 мг/л; C_{75} 161 мг/л). Уровень ПГ2 в первой группе составил (Me 21,2 мг/л, C_{25} 13,8 мг/л; C_{75} 48,8 мг/л), что составило достоверную разницу ($p = 0,001$) по сравнению со 2 группой (Me 15,8 мг/л, C_{25} 3,8 мг/л; C_{75} 44,2 мг/л). Уровень нитритов сыворотки крови у детей первой группы ($n = 21$) составил (Me 4,64 мкмоль/л, C_{25} 2,77 мкмоль/л, C_{75} 7,13 мкмоль/л), что достоверно выше ($p = 0,032$) по сравнению с показателями детей второй группы ($n = 30$) (Me 3,14 мкмоль/л, C_{25} 1,46 мкмоль/л; C_{75} 6,5 мкмоль/л).

Наиболее низкий показатель нитритов (Me 2,01 мкмоль/л, C_{25} 0,26 мкмоль/л; C_{75} 3,88 мкмоль/л) выявлен у детей со сниженным содержанием ПГ2 в сыворотке крови.

Можно предположить, что выявленные различия показателей эндогенной продукции NO при инфицированности H. pylori, прежде всего, обусловлены увеличением продукции нейтрофильными лейкоцитами, макрофагами реактивных метаболитов NO. Повышенная концентрация NO приводит к прямому и опосредованному, через систему цитокинов, дополнительному повреждению СОЖ. Известно, что при хеликобактерном гастрите лейкоциты инфильтрируют эпителий генеративной зоны. При распаде нейтрофилов происходит высвобождение NO в микроокружении делящихся клеток, вследствие чего повышен риск возникновения повреждений ДНК и развития мутаций. Нарушение местных иммунных защитных механизмов приводит к снижению цитотоксической активности натуральных киллеров, что при наличии мутагенов может приводить к развитию неопластических процессов в СОЖ. Длительное инфицирование H. pylori СОЖ приводит к постоянному повреждению эпителия. В данном случае активизируется пролиферация и миграция эпителиоцитов. При длительном нарушении процесса пролиферации возможно формирование атрофии желез. Вследствие воспаления, вызванного H. pylori, нарушается кровоснабжение СОЖ, что не позволяет клеткам железистого эпителия полноценно регенерировать. Сосудистое повреждение прямо индуцируется бактериальными хемотоксинами и является ключевой мишенью реализуемых H. pylori факторов. Таким образом, при инвазии H. pylori нарастает дисфункция клеток железистого эпителия, которая ведет к увеличению агрессивности желудочного содержимого за счет активации основных и париетальных клеток и снижению защитных возможностей СОЖ.

Выводы.

1. У пациентов с ХГД, ассоциированным с H. pylori, в клинической картине заболевания достоверно чаще отмечаются такие симптомы, как тошачковые боли, боли в эпигастрии после еды, чувство раннего насыщения, ночные боли.

2. У детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны, ассоциированными с H. pylori, в периоде обострения отмечается увеличение продукции NO, подтверждающееся увеличением концентрации его основного деривата в сыворотке крови в 1,4 раза ($p < 0,005$) по сравнению с показателями детей с ХГД, не ассоциированным с H. pylori. При длительном течении заболевания отмечается снижение нитритов сыворотки крови по сравнению с детьми с коротким анамнезом заболевания.

3. Выявлена взаимосвязь между уровнем нитритов сыворотки крови и повышенной кислотно-

стью желудочного сока в зависимости от присутствия *H. pylori*. При этом повышение уровня нитритов сыворотки крови может быть следствием усиленной выработки эндогенного NO и может служить маркером выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. У детей с ХГД, ассоциированным с *H. pylori*, нарастают явления эндотелиальной дисфункции. Данный факт требует серьезного внимания при построении алгоритма терапии с учетом уровня кислотопродукции, поскольку это является, на наш взгляд, важным фактором формирования патологии органов пищеварения в старшем возрасте. Таким образом, определение уровня нитритов сыворотки крови и ПП поможет выявить группы детей с высоким риском как язвенно-эрозивных поражений СОЖ, так и, возможно, угрожаемых по формированию неопластических процессов в старшем возрасте.

Список литературы

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М. : Триада-Х, 1998. – 483 с.
2. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М. : Медпрактика, 2003. – 412 с.
3. Павлович, И. М. Атрофический гастрит (клиническая и функционально-морфологическая характеристика, критерии риска опухолевой трансформации) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. М. Павлович. – СПб., 2006. – 28 с.
4. Маев, И. В. Что мы знаем о хроническом гастрите / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Г. Андреев, С. А. Кочетов // Фарматека. – 2011. – № 10. – С. 10–17.
5. Маев, И. В. Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка / И. В. Маев, Е. В. Мельникова, Т. В. Крюкова и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 6. – С. 30–34.
6. Мацюк, Т. В. Хеликобактерная инфекция и состояние эндотелийзависимой вазодилатации у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т. В. Мацюк, К. У. Вильчук, Г. В. Гук и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. – № 1. – С. 35–38.
7. Метельская, В. А. Скрининг – метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
8. Axon, A. T. Relationship between *Helicobacter pylori* gastritis, gastric cancer and gastric acid secretion / A. T. Axon // Advances in medical sciences. – 2007. – Vol. 52. – P. 55–60.

Завьялова Ольга Владимировна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137, тел.: (8452) 30-00-02, e-mail: Zavyalova.ov@yandex.ru.

Спиваковский Юрий Маркович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137, тел.: (8452) 30-00-02, e-mail: spivakovski65@mail.ru.

Лукина Ольга Александровна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137, тел.: (8452) 30-00-02, e-mail: meduniv@sgmu.ru.

Сироткин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137, тел.: (8452) 30-00-02, e-mail: nictorise@mail.ru.

Захарова Наталия Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры лабораторной клинической диагностики, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137, тел.: (8452) 27-33-70, e-mail: lipidgormon@mail.ru.

Свирина Алла Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, г. Саратов, ул. Большая Садовая, д. 137, тел.: (8452) 52-56-61, e-mail: meduniv@sgmu.ru.

С.Ф. Карпенко¹, Х.М. Галимзянов¹, Н.Б. Касимова¹, А.В. Красков²

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КОКСИЕЛЛЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», г. Астрахань

Представлены результаты клинического наблюдения 64 больных со среднетяжелым течением коксиеллеза. Все больные получали общепринятую терапию, 29 пациентам назначался циклоферон внутримышечно по 2 мл в 1, 2, 4, 6 и 8 дни лечения. Клинические проявления коксиеллеза у больных, получавших лишь общепринятое лечение, дольше наблюдались у лиц старше 50 лет. Комплексная терапия с применением циклоферона сокращала длительность клинических симптомов заболевания. При этом исчезала зависимость длительности клинических проявлений коксиеллеза от возраста.

Ключевые слова: коксиеллез, возраст, циклоферон.

S.F. Karpenko, H.M. Galimzyanov, N.B. Kasimova, A.V. Kraskov

THE AGE ASPECTS OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF Q FEVER IN CONNECTION WITH PROPER TREATMENT

The results of the clinical follow-up of 64 patients with moderate course of Q fever are given. All the patients got the routine therapy, 29 patients were administered with cycloferon intramuscularly in 2 ml at the 1, 2, 4, 6 and 8 days of treatment. Clinical evidences of coxiellosis in the patients under routine treatment was seen longer in the patients older than 50. Complex therapy with of cycloferone shortened the longevity of clinical manifestations of the disease. Thanks to this, the dependence of longevity of clinical manifestations of Q fever to the age disappeared.

Key words: Q fever, age, cycloferon.

Введение. Коксиеллез (лихорадка Ку) представляет собой широко распространенный зооноз, который эндемичен для Астраханской области. Комплексная терапия данного риккетсиоза направлена на все составляющие инфекционного процесса и одновременно воздействует на возбудителя болезни и его токсины, а также на реактивность макроорганизма и отдельные звенья патогенеза. Большую роль в клинических проявлениях заболевания играет возраст больных [2, 3]. В последние годы широкое применение в инфекционной практике нашел индуктор эндогенных интерферонов – циклоферон [1]. В этой связи закономерен интерес к возможностям использования циклоферона при лечении больных коксиеллезом с оценкой клинических проявлений заболевания.

Цель: изучить клинические проявления коксиеллеза в зависимости от возраста больных и проводимой терапии.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 64 больных со среднетяжелым течением коксиеллеза в возрасте от 22 до 72 лет (53 мужчины и 11 женщин), госпитализированных в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» в 2006–2012 гг. Диагноз был поставлен на основании клинических данных, эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных методов исследования: иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

Сопутствующие заболевания были выявлены у 5 больных (7,8 %): 3 пациента страдали ишемической болезнью сердца, 1 человек – псориазом и 1 пациент – дерматитом.

Все больные коксиеллезом получали этиотропное и патогенетическое лечение. В качестве этиотропной терапии назначали доксициклин ежедневно в 1 день лечения по 200 мг, затем по 100 мг в течение 8 дней. Больные были распределены на 4 группы. Первая и вторая группы пациентов (24 и 11 человек, соответственно) – это лица, получавшие лишь общепринятое лечение. Третья и четвертая группы (20 и 9 человек) – это больные, которым на фоне общепринятой терапии назначался циклоферон по 2 мл внутримышечно в 1, 2, 4, 6 и 8 дни лечения. При этом больные первой и третьей групп – это пациенты младше 50 лет, а второй и четвертой групп – лица старше 50 лет. Клиническое наблю-

дение и обследование больных коксиейеллезом проводилось в динамике болезни.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Microsoft Excel. Определяли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий между сопоставляемыми средними величинами использовали критерий Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение. Как показали исследования, больные поступали в стационар в период разгара заболевания чаще на 1 неделе болезни ($5,4 \pm 0,2$ день болезни). Статистически значимых различий по частоте встречаемости клинических симптомов у больных коксиейеллезом в зависимости от возраста и проводимой терапии не отмечалось. Одними из ведущих были жалобы на слабость и лихорадку (100 %). У 50 (78,1 %) больных наблюдалась гиперемия зева, у 42 (65,6 %) пациентов – головная боль, у 41 (64,0 %) человека – гепатомегалия и озноб, у 40 (62,5 %) пациентов – миалгии и снижение аппетита, у 35 (54,7 %) больных – склероконъюнктивит, у 18 (28,1 %) пациентов – тошнота, у 17 (26,6 %) больных – артралгии, у 16 (25,0 %) человек – рвота, у 14 (21,9 %) пациентов – кашель и у 7 (11,0 %) человек – иктеричность кожных покровов. Различия в клинических проявлениях коксиейеллеза в зависимости от возраста пациентов и проводимой терапии выявлялись по длительности основных симптомов. Оказалось, что у пациентов второй группы наблюдались дольше, чем у больных первой группы, слабость ($14,1 \pm 1,6$ и $9,1 \pm 0,6$ дней, $p < 0,01$), артралгии ($10,3 \pm 1,0$ и $6,8 \pm 0,8$ дней, $p < 0,05$), миалгии ($10,5 \pm 0,5$ и $6,7 \pm 0,3$ дней, $p < 0,001$), склероконъюнктивит ($11,0 \pm 0,1$ и $9,5 \pm 0,4$ дней, $p < 0,01$), гиперемия зева ($15,0 \pm 0,7$ и $8,5 \pm 0,4$ дней, $p < 0,001$) и озноб ($11,5 \pm 2,2$ и $6,7 \pm 0,5$ дней, $p < 0,05$). При этом длительность заболевания в старшей возрастной группе составила $21,0 \pm 0,9$ день и была в 1,4 раза больше ($p < 0,01$), чем у больных моложе 50 лет ($15,0 \pm 1,0$ дней).

При изучении клинической эффективности циклоферона у больных коксиейеллезом было выяснено, что все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата и отсутствие побочных реакций. У лиц моложе 50 лет, получавших циклоферон (третья группа), в 1,5 раза быстрее исчезал склероконъюнктивит ($6,2 \pm 0,3$ и $9,5 \pm 0,4$ дней, $p < 0,05$), отмечалась тенденция к снижению в 1,2 раза длительности гиперемии зева ($7,3 \pm 0,5$ и $8,5 \pm 0,4$ дней, $p > 0,05$) по сравнению с аналогичными симптомами у пациентов первой группы. Оказалось, что у больных старше 50 лет, получавших циклоферон (четвертая группа), быстрее, чем у пациентов второй группы, исчезали слабость, миалгии, склероконъюнктивит и гиперемия зева, соответственно, в 1,5 раза ($9,5 \pm 1,3$ и $14,1 \pm 1,6$ дней, $p < 0,05$), 1,4 раза ($7,5 \pm 1,1$ и $10,5 \pm 0,5$ дней, $p < 0,05$), 1,8 раза ($6,0 \pm 0,7$ и $11,0 \pm 0,1$ дней, $p < 0,001$) и 1,7 раза ($8,8 \pm 1,2$ и $15,0 \pm 0,7$ дней, $p < 0,001$). При этом не было выявлено статистически значимых различий в длительности клинических проявлений в третьей и четвертой группах. То есть длительность клинических проявлений коксиейеллеза у больных, получавших циклоферон, не зависела от возраста.

Максимальная клиническая эффективность циклоферона наблюдалась у больных коксиейеллезом старше 50 лет. Очевидно, индуктор интерферонов циклоферон, координируя и восстанавливая работу иммунной системы, способствует уменьшению длительности клинических проявлений коксиейеллеза, ускоряя выздоровление пациентов этой возрастной группы.

Выводы.

1. Клинические проявления коксиейеллеза при общепринятой терапии наблюдались дольше у лиц старше 50 лет.
2. Комплексная терапия больных коксиейеллезом с применением циклоферона сокращала длительность клинических симптомов, особенно у больных старше 50 лет.

Список литературы

1. Боковой, А. Г. Оптимизация комплексного лечения инфекционных заболеваний у детей / А. Г. Боковой, И. В. Ковалев, Л. Ф. Маккаева и др. // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, Приложение № 1 (мат-лы II Ежегодного конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 29–31 марта 2010 г.)). – С. 41.
2. Вишневецкая, И. Ф. Особенности клинического течения лихорадки Ку в зависимости от возраста на фоне применения иммунофана / И. Ф. Вишневецкая, С. Ф. Карпенко, Н. Б. Касимова // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, Приложение № 1 (мат-лы I Ежегодного конгресса по инфекционным болезням (г. Москва, 30 марта – 1 апреля 2009 г.)). – С. 43.
3. Raoult, D. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections / D. Raoult, H. Tissot-Dupont, C. Foucault et al. // Medicine (Baltimore). – 2000. – Vol. 79, № 2. – P. 109–123.

Карпенко Светлана Федоровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинко-иммунологической лаборатории НИИ краевой инфекционной патологии, ассистент кафедры инфекционных болезней, 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.

Касимова Нина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, директор 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: agma@astranet.ru.

Красков Александр Владимирович, заведующий отделением, № 3 ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги», Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Началовское шоссе, д. 7, тел.: (8512) 31-05-17.

УДК 616.12-008.313+616.127-005.8

© Н.В. Коваленко, М.А. Чичкова, 2013

Н.В. Коваленко, М.А. Чичкова

АРИТМОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ Q-ИНФАРКТА МИОКАРДА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

У 110 больных с Q-инфарктом миокарда выявлено нарушение сердечного ритма, из них обнаружено 64 % жизнеугрожающих желудочковых аритмий. С целью выявления клинко-инструментальных особенностей аритмического ремоделирования миокарда в зависимости от локализации Q-инфаркта миокарда для прогноза жизнеугрожающих аритмий сердца использованы физикальные, общеклинические, лабораторные, биохимические и инструментальные методы исследования. Установлено, что развитию аритмий сердца при Q-инфаркте миокарда чаще способствуют многососудистые поражения от 3 до 5 ветвей коронарных артерий (передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, огибающая ветвь левой коронарной артерии, правая коронарная артерия) по типу стенозов «В» и «С», с локализацией по передней стенке левого желудочка или передне-перегородочной стенке левого желудочка сердца, степень ремоделирования сердца при регистрации на ЭХО-КГ увеличения полости левого предсердия и правого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки, гипертрофии левого желудочка с увеличением его полости, достоверно более низкой фракции сердечного выброса левого желудочка сердца, а также нарастании массы миокарда левого желудочка сердца ($p < 0,05$).

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, аритмии сердца, селективная коронароангиография, электрокардиография, эхокардиография.

N.V. Kovalenko, M.A. Chichkova

THE ARRHYTHMOGENIC ACTIVITY OF THE HEART IN DIFFERENT LOCATION OF Q-MYOCARDIAL INFARCTION

In 110 patients with Q-myocardial infarction there were revealed abnormal heart rhythm 64 % of life-threatening ventricular arrhythmia. The aim of the study was to identify clinical and instrumental features of arrhythmic remodeling, depending on the location of Q-myocardial infarction for the prediction of life-threatening cardiac arrhythmia. There were used physical, clinical, laboratory, biochemical and instrumental methods. According to the research the development of cardiac arrhythmias in Q-myocardial infarction often contributed multivessel 3 and 5 branches of the coronary artery (stenosis by type «B» and «C») with the localization of the entire front wall of the left ventricle or anterior septal region of the left ventricle of the heart, the degree of cardiac remodeling registering on echocardiogram was an increase in the left atrium and the right atrium, interventricular septum thickness, left ventricular hypertrophy with an increase in its cavity, significantly lower cardiac ejection fraction of the left ventricle of the heart, and build-up of myocardial mass of the left ventricle of the heart ($p < 0,05$).

Key words: Q-myocardial infarction, cardiac arrhythmia, selective coronary angiography, electrocardiography, echocardiography.

Введение. Острый инфаркт миокарда может сопровождаться всеми видами аритмий [1, 2, 4]. Мониторирование сердечного ритма в первые часы и дни трансмурального инфаркта миокарда выявляет его нарушения в 80–96 % случаев [1, 3, 5]. К ним относят желудочковые экстрасистолы, желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, частый идиовентрикулярный ритм, пароксизмальную наджелудочковую тахикардию, синусовую тахикардию, синусовую брадикардию, мерцание и трепетание предсердий [2, 6, 7, 9]. Образование участков острой ишемии и некроза миокарда, изменения метаболизма миокарда непораженных участков в силу изменений условий их функционирования, многообразные нейрогуморальные влияния на миокард в ответ на острую коронарную недостаточность и развитие некроза миокарда способствуют прогрессированию электрофизиологической негетерогенности миокарда и создает благоприятные условия для проявления электрической нестабильности сердца [1, 8, 10].

Цель: выявить клинико-инструментальные особенности аритмического ремоделирования миокарда в зависимости от локализации Q-инфаркта миокарда для прогноза жизнеугрожающих аритмий сердца.

Материалы и методы исследования. Диагноз Q-инфаркта миокарда подтвержден данными клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования.

Материал исследования: сыворотка крови 110 пациентов (76 мужчин, 34 женщины) с Q-инфарктом миокарда, осложненным нарушениями ритма (группа исследования) и неосложненным течением инфаркта миокарда (группа сравнения). Контрольная группа: 20 здоровых доноров (11 мужчин, 9 женщин). Возраст обследованных составил $48,0 \pm 2,8$ лет. Срок наблюдения пациентов составил от 1 месяца до 6 лет.

В работе использованы физикальные, общеклинические, лабораторные, биохимические и инструментальные методы исследования, реализованные в соответствии с общепринятыми методиками.

Основными методами в диагностике поражения миокарда были: электрокардиографическое обследование на аппаратах «Шиллер» фирмы «Siemens Elema» (ФРГ); эхокардиография в режимах 2-D и 3-D, включавшая в себя доплерометрию, проведенную на аппаратах «Toshiba 140A» (Япония) и «Sonos 5500» фирмы «Hewlett Packard» (США), суточное мониторирование ЭКГ на системах фирмы «Siemens» (Япония) по общепринятым методам. В рамках дополнительного обследования для выявления патологии печени и желчного пузыря проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат «Philips HD 9», Япония). Селективная коронарография была проведена с использованием ангиографической системы Allura Xper FD20 с трехмерной ротационной ангиографией (3D-RA), с синхронизацией виртуального изображения сосудистой модели, с двухмерным рентгеноскопическим изображением в реальном времени (фирмы «Philips», Япония) и установленной системой для количественного ангиографического анализа коронарных артерий QCA/QVA с выполнением ангиометрии перед операцией аортокоронарного шунтирования в постинфарктный период перенесенного инфаркта миокарда.

Результаты исследования и их обсуждение. Для поиска клинико-инструментальных критериев аритмогенной активности миокарда у исследуемых пациентов был проведен анализ объема поражений коронарных артерий (по данным коронароангиографии (КАГ) и электрокардиографии (ЭКГ) и ремоделирования сердца (по параметрам эхокардиографии (ЭХО-КГ)).

У всех пациентов группы исследования Q-инфаркт миокарда осложнялся развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий (пароксизмальной желудочковой тахикардии – 46 % случаев, фибрилляции желудочков – 9 % наблюдений, групповой желудочковой экстрасистолии – 9 % эпизодов), нарушений ритма в 64 % случаев, а также трепетания предсердий (3 % наблюдений), синусовой тахикардии (15 % эпизодов) и брадикардии (10 % случаев), групповой предсердной экстрасистолии (8 % наблюдений).

При анализе данных КАГ у пациентов группы сравнения отмечались одно- и двухсосудистые поражения коронарных артерий: передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и правой коронарной артерии в 24 % случаев; передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и огибающей артерии в 21 % наблюдений; огибающей артерии и правой коронарной артерии в 10 % случаев. В исследуемой группе отмечалось трехсосудистое поражение: передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, огибающей артерии и правой коронарной артерии в 44 % случаев; передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, огибающей артерии, правой коронарной артерии, артерии тупого края в 1 % наблюдений. Таким образом, многососудистое поражение коронарного русла являлось прогностическим фактором развития жизнеугрожающих наруше-

ний ритма у пациентов с Q-инфарктом миокарда.

По данным исследований, нарушения ритма чаще осложняли инфаркт миокарда с локализацией передней (передне-перегородочной и боковой) и передне-боковой стенки левого желудочка сердца, а также передне-перегородочной и задне-боковой области левого желудочка сердца (рис. 1). Причем у пациентов группы исследования и группы сравнения нет достоверных различий в типах кровоснабжения миокарда (сбалансированный тип кровоснабжения миокарда 10 и 9,3 %, соответственно, правый тип – 85 и 84,5 %, соответственно, левый тип 5,8 и 5,6 %, соответственно) ($p > 0,05$).

Стенозирующее поражение коронарных артерий у пациентов группы исследования имеет чаще тип В (68,9 %), который, по данным селективной коронароангиографии, характеризовался протяженностью стеноза $15,6 \pm 4,35$ мм, эксцентричностью, нерегулярным контуром с кальцинозом стенки и признаками пристеночного тромбоза. Локализация стеноза была близка к устью левой коронарной артерии, в извитом участке под углом $64,5 \pm 11,3^\circ$, с вовлечением в сужение крупной боковой ветви. Реже отмечался тип С (32,1 %) с диффузным поражением указанных выше коронарных артерий, протяженностью стеноза $21,8 \pm 0,3$ мм, чрезмерной извитостью проксимального сегмента, локализацией в изогнутом участке сосуда под углом $105,3 \pm 2,8^\circ$. Тип А в группе исследования не отмечен. У пациентов группы сравнения отмечены стенозы коронарных артерий типа А – $83,5 \pm 1,2$ %, типа В – $12,3 \pm 2,4$ %, типа С – $5,2 \pm 1,8$ %. Степень стенозирования коронарных артерий в среднем составила $75,8 \pm 13,2$ % и $76,2 \pm 13,5$ %, соответственно, однако данные статистически недостоверны ($p > 0,05$). Данные КАГ коррелируют с параметрами ЭКГ в группе исследования и сравнения ($p < 0,05$).

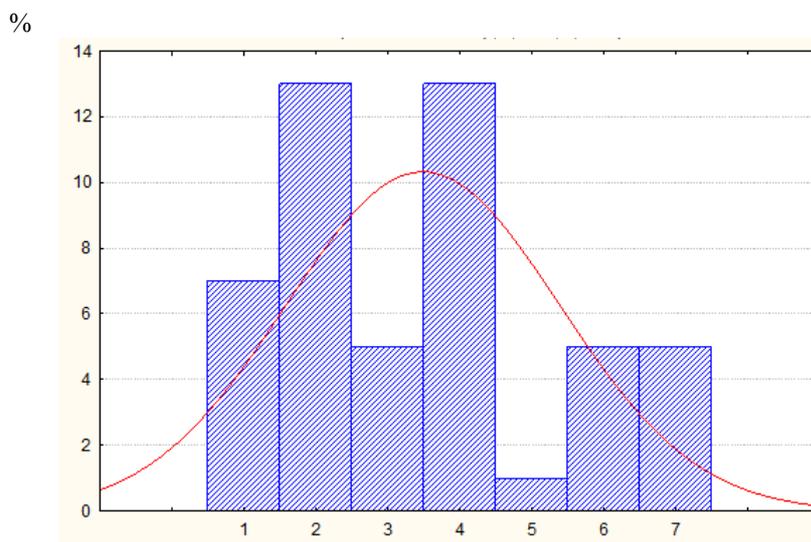


Рис. 1. Гистограмма локализаций Q-инфаркта миокарда, осложненного аритмиями сердца

Примечание: по оси X – локализация Q-инфаркта миокарда: 1 – передне-перегородочный, задне-боковой инфаркт миокарда; 2 – передне-перегородочный, боковой инфаркт миокарда; 3 – передне-перегородочный инфаркт миокарда; 4 – передне-боковой инфаркт миокарда; 5 – передне-боковой, нижний инфаркт миокарда; 6 – задне-боковой инфаркт миокарда; 7 – нижний инфаркт миокарда; по оси Y – частота возникновения аритмий при различных локализациях инфаркта миокарда (в %)

На ЭКГ исследуемых пациентов отмечены данные, характерные для острого Q-образующего инфаркта миокарда. В динамике у пациентов группы исследования с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий отмечено достоверное увеличение продолжительности проведения импульса от предсердий к желудочкам ($PQ 0,200 \pm 0,01$ с и $0,180 \pm 0,004$ с, соответственно) ($p < 0,03$). Однако продолжительность интервала QT достоверно высокая как в группе исследования, так и в группе сравнения ($0,596 \pm 0,041$ с и $0,705 \pm 0,003$ с, соответственно). Продолжительность интервала QT в группе исследования и сравнения выше нормальных показателей в 1,4–1,7 раз ($p < 0,01$).

При анализе данных ЭХО-КГ в группе исследования отмечены достоверно более высокие показатели увеличения полости левого и правого предсердий, чем в группе сравнения ($p < 0,03$). У пациентов группы исследования отмечается ремоделирование сердца с гипертрофией левого желудочка с увеличением его полости (конечный диастолический размер: $5,95 \pm 0,11$ см и $5,67 \pm 0,14$ см, соответственно, конечный систолический размер: $4,06 \pm 0,21$ см и $3,35 \pm 0,18$ см, соответственно; $p < 0,05$) (табл. 1).

**Сравнительная оценка эхокардиографических показателей
при остром Q-инфаркте миокарда, осложненном аритмией сердца**

№	Исследуемые эхокардиографические показатели								
	ТЗС ЛЖ, см	АО, см	ЛП, см	МЖП, см	ПЖ, см	КДР ЛЖ, см	КСР ЛЖ, см	ФВ ЛЖ, %	ММ ЛЖ, г
1	1,33 ± 0,06*	3,54 ± 0,13	5,50 ± 0,11 *, **	1,24 ± 0,01 *	3,09 ± 0,57 *, **	5,95 ± 0,11 *, **	4,06 ± 0,21 *, **	53,20 ± 3,1 *, **	418,96 ± 0,18 *, **
2	1,32 ± 0,10 *	3,55 ± 0,13	3,12 ± 0,24 *	1,22 ± 0,01 *	3,85 ± 0,73*	5,67 ± 0,14*	3,35 ± 0,18*	65,50 ± 2,96*	379,91 ± 0,39 *
3	0,80 ± 0,13	3,51 ± 0,11	1,85 ± 0,03	0,88 ± 0,05	0,90 ± 0,21	4,60 ± 0,13	2,61 ± 0,15	65,20 ± 0,21	135,55 ± 0,13

*Примечание: 1 – группа исследования (n = 78); 2 – группа сравнения (n = 32); 3 – группа здоровые доноры (n = 20); АО – диаметр аорты, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; * – $p_1 < 0,05$ – достоверность показателя в исследуемой группе при сравнении с группой здоровых доноров; ** – $p_2 < 0,05$ – достоверность показателя в исследуемой группе по отношению к группе сравнения.*

Фракция сердечного выброса левого желудочка сердца достоверно ниже в группе исследования, чем в группе сравнения ($53,2 \pm 3,11$ % и $65,50 \pm 2,96$ %, соответственно ($p < 0,05$)). У пациентов с острым Q-образующим инфарктом миокарда прогностическими критериями нарушения сердечного ритма могут служить увеличение полости левого и правого предсердий свыше $5,5 \pm 0,11$ см, коррелирующее с конечным диастолическим размером левого желудочка ($p < 0,05$) и конечным систолическим размером левого желудочка ($p < 0,02$), фракцией выброса левого желудочка сердца, а также более выраженное увеличение массы миокарда левого желудочка сердца свыше $418,96 \pm 0,18$ г ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, проанализированные данные клинико-инструментальных показателей пациентов с Q-образующим инфарктом миокарда позволили определить некоторые клинико-прогностические предикторы развития нарушения ритма сердца.

Выводы.

1. Развитию жизнеугрожающих аритмий сердца чаще способствуют многососудистые поражения от 3 до 5 ветвей коронарных артерий (передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, огибающая ветвь левой коронарной артерии, правая коронарная артерия) по типу стенозов «В» и «С», с локализацией по передней стенке левого желудочка или передне-перегородочной стенке левого желудочка сердца.

2. Данные селективной коронароангиографии коррелируют по типу сильной положительной связи с данными электрокардиографии и длительностью интервала PQ и QT ($p < 0,02$).

3. В динамике у пациентов группы исследования с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий отмечено достоверное увеличение продолжительности проведения импульса от предсердий к желудочкам в отличие от группы сравнения (PQ $0,20 \pm 0,01$ с и $0,18 \pm 0,004$ с, соответственно) ($p < 0,03$). Продолжительность интервала QT в группе исследования и сравнения выше нормальных показателей в 1,4–1,7 раз ($p < 0,01$).

4. Дебют аритмий сердца при Q-инфаркте миокарда чаще регистрируется у пациентов с установленным большим объемом поражения коронарных артерий, степенью ремоделирования сердца при регистрации на ЭХО-КГ гипертрофии ($1,33 \pm 0,06$ см) левого желудочка с увеличением его полости (КДР $5,95 \pm 0,11$ см и КСР $4,06 \pm 0,21$ см), достоверно более низкой фракцией сердечного выброса левого желудочка ($53,2 \pm 3,11$ %), увеличением полости левого предсердия ($5,05 \pm 0,11$ см) и толщины межжелудочковой перегородки ($1,24 \pm 0,01$ см), а также нарастании массы миокарда левого желудочка сердца до $418,96 \pm 0,18$ г ($p < 0,05$).

5. Фракция сердечного выброса изначально достоверно ниже в группе исследования, чем в группе сравнения ($p < 0,03$), что указывает на возникновение жизнеугрожающих нарушений ритма у пациентов с большим объемом поражения коронарных артерий, степенью ремоделирования сердца по данным эхокардиографии.

Список литературы

1. Клиническая кардиология : диагностика и лечение : в 3 т / под ред. Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. – М. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 662 с.
2. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2004. – 571 с.

3. Chalil, S. Pacing-induced increase in QT dispersion predicts sudden cardiac death following cardiac resynchronization therapy / S. Chalil, Z. R. Yousef, S. A. Muyhaldeen, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, № 12. – P. 2486–2492.
4. Chan, D. Biomarkers in acute myocardial infarction / D. Chan, L.L. Ng. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/8/34>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 10.09.2013.
5. Dai, X. Acute ST-elevation myocardial infarction in patients hospitalized for noncardiac conditions / X. Dai, J. Bumgarner, A. Spangler, et al. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647284/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 10.09.2013.
6. Fabricius, A. M. Early angiographic control of perioperative ischemia after coronary artery bypass grafting / A. M. Fabricius, W. Gerber, M. Hanke et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 19, № 6. – P. 853–858.
7. Goodman, S. G. Acute ST-segment elevation myocardial infarction : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / S. G. Goodman, V. Menon, C. P. Cannon // Chest. – 2008. – № 133. – 708S–775S.
8. Koide, Y. Usefulness of QT dispersion immediately after exercise as an indicator of coronary stenosis independent of gender or exercise-induced ST-segment depression / Y. Koide, M. Yotsukura, H. Yoshino, K. Ishikawa // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 86, № 12. – P. 1312–1317.
9. O'Gara, P. T. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary : a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P. T. O'Gara, F. G. Kushner, D. D. Ascheim et al. // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 4. – P. 529–555.
10. Steg, P. G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar et al. // Eur. Heart. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2569–2619.

Коваленко Наталья Владимировна, аспирант кафедры микробиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.:(8512) 36-42-61, e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.:(8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

УДК 616.248-071

© И.С. Куликова, А.Х. Чернышева, Д.Ш. Дубина,
Е.А. Дербенцева, А.И. Макурова, 2013

**И.С. Куликова, А.Х. Чернышева, Д.Ш. Дубина,
Е.А. Дербенцева, А.И. Макурова**

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Изучен характер течения внебольничной пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких. Проанализированы результаты микробиологического анализа мокроты пациентов с данной патологией. В исследовании выявлена эффективность различных схем антимикробной терапии на основании специально разработанной анкеты, отражающей динамику субъективного статуса, данных лабораторных и инструментальных исследований.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, цефалоспорины, ингибиторзащищенные пенициллины.

**I.S. Kulikova, A.C. Chernysheva, D.Sh. Dubina,
E.A. Derbentseva, A.I. Makerova**

**ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF DIFFERENT SCHEMES OF ANTIMICROBIAL
THERAPY IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
ON THE BASIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

The character of the current community-acquired pneumonia with chronic obstructive lung disease was studied. Microbiological analysis of sputum of patients with this pathology were analyzed. The study revealed the effectiveness of various schemes of antimicrobial therapy on the basis of the specially designed questionnaire, reflecting the dynamics of subjective status of laboratory and instrumental investigations.

Key words: *community-acquired pneumonia, chronic obstructive lung disease, cephalosporins, inhibitor-defended penicillin's.*

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) является широко распространенным и жизнеугрожающим заболеванием. Уровень заболеваемости ВП в развитых странах колеблется от 0,1 до 0,12 %, находясь в зависимости от возраста, пола и социально-экономических условий популяции. Наиболее высокий уровень летальности наблюдается у пациентов пожилого возраста с наличием тяжелой сопутствующей патологии и при тяжелом течении заболевания [3].

В основе лечения ВП лежит своевременная и адекватная антибактериальная терапия. Эффективность проводимой антимикробной терапии зависит от уровня резистентности возбудителей ВП к традиционным антибиотикам. Во многих странах отмечается рост штаммов *Streptococcus pneumoniae*, резистентных к пеницилинам и макролидам, бета-лактамазопродуцирующих штаммов *Haemophilus influenzae*, энтеробактерий, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) [4]. Этиологическая структура пневмонии у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) изучена недостаточно, а поиск этиологического агента пневмонии у больных с обострением хронической ХОБЛ при помощи культуральных методов представляет определенные проблемы [1]. У пациентов с ХОБЛ уже имеются патоморфологические изменения слизистой оболочки бронхов, способствующие колонизации легких потенциально патогенными микроорганизмами, которые могут спровоцировать развитие пневмонии со своеобразным этиологическим спектром и исходами заболевания. При пневмонии на фоне ХОБЛ наиболее типичным возбудителем является *H. influenzae*, причем часто выделяются штаммы, продуцирующие β-лактамазу, в связи с чем препаратами для стартовой антимикробной терапии могут быть ингибиторзащищенные пенициллины. В последние годы выполнено много исследований, посвященных изучению ВП у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями, но данные о ВП у пациентов с сопутствующей ХОБЛ достаточно ограничены [2].

Антибиотикорезистентность обладает выраженными региональными особенностями, с чем связана необходимость проведения локальных микробиологических исследований. Таким образом, следует периодически пересматривать режим антибактериальной терапии, который будет основан на результатах анализа мониторинга структуры возбудителей и их чувствительности к антибиотикам [5].

Цель: изучить эффективность различных схем антимикробной терапии у госпитализированных больных с внебольничной пневмонией на фоне хронического бронхита в Астраханской области.

Задачи:

- определить основных возбудителей ВП на фоне ХОБЛ;
- проанализировать динамику состояния госпитализированных больных на фоне различных схем антимикробной терапии.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены госпитализированные больные с наличием клинической картины пневмонии (кашель, одышка, повышение температуры), с ХОБЛ в анамнезе, имеющие рентгенологические признаки инфильтрации в легких. Критерии исключения из исследования: предшествующая антимикробная терапия на амбулаторном этапе, случаи пневмонии, возникшей через 48 часов после госпитализации, наличие у больного тяжелой сопутствующей патологии (сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, туберкулез, онкологическая патология), смена антибиотика либо добавление антимикробного препарата из другой группы. Подробно анализировались случаи внебольничной пневмонии больных со среднетяжелым

течением заболевания, которым назначалась комбинированная антимикробная терапия: цефалоспорины третьего поколения с макролидами, либо ингибиторзащищенные пенициллины с макролидами. В исследование было включено 30 больных (19 мужчин и 11 женщин в возрасте от 19 до 75 лет), госпитализированных в терапевтическое отделение НУЗ «Медико-санитарная часть», г. Астрахань и ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова», г. Астрахань в течение 2012 года.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в MS Excel XP.

Для оценки динамики состояния больных была разработана анкета, в которую включены субъективные, объективные и инструментальные данные на каждого больного.

Степень выраженности симптома оценивали в баллах: 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – сильно выраженный симптом. Оценку клинических данных в виде наличия одышки, потливости, слабости, повышения температуры, кашля, увеличения частоты дыхательных движений, а также анализ динамики сатурации кислорода (spO_2) проводили ежедневно. Контроль общего анализа крови осуществляли через 5–7 дней, С-реактивного белка – дважды (в начале и в конце лечения). Всем больным был назначен микробиологический анализ мокроты с определением чувствительности к антибиотикам.

Антибактериальная фармакотерапия госпитализированным больным была начата с момента поступления в стационар. Больные были разделены на две группы. Первая группа включала в себя 13 пациентов, которым были назначены цефалоспорины III поколения (цефтриаксон внутривенно в дозе 1–2 г, 1 раз в сутки, 7 дней) совместно с макролидами (азитромицин внутривенно в дозе 500 мг, 1 раз в сутки, 3 дня, с дальнейшим переходом на пероральную форму в дозе 500 мг, 1 раз в сутки, 4 дня). Во вторую группу вошли 17 человек, которые получали комбинированную антимикробную терапию, состоящую из ингибиторзащищенного пенициллина (амоксиклав внутривенно в дозе 1,2 г, 5 дней, с последующим переходом на пероральную форму в дозе 625 мг, 3 раза в сутки, 3–5 дней) и макролида (азитромицин внутривенно в дозе 500 мг, 1 раз в сутки, 3 дня, с дальнейшим переходом на пероральную форму в дозе 500 мг, 1 раз в сутки, 4 дня).

Забор мокроты удалось осуществить всего у 21 больного, что было связано либо с отсутствием мокроты у других пациентов, либо с техническими погрешностями во время забора материала.

Результаты исследования и их обсуждение. В процессе микробиологического исследования мокроты были получены следующие результаты: у большинства больных (55 %) одновременно было выявлено несколько возбудителей в биологическом материале (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*). *Haemophilus influenzae* сохраняет чувствительность к ингибиторзащищенным пенициллинам, карбапенемам, цефалоспорином II и III поколения, фторхинолонам, *Klebsiella pneumoniae* – к фторхинолонам, аминогликозидам, цефалоспорином II и III поколения, *Streptococcus pneumoniae* – к фторхинолонам III и IV поколения, макролидам, ингибиторзащищенным пенициллинам, что соответствует литературным данным.

У 10 % больных пневмония осложнилась плевритом. У большинства больных (80 %) пневмония протекала на фоне сопутствующей патологии (ИБС, артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка).

При анализе динамики состояния пациентов с ВП на разных схемах лечения было выявлено следующее: одышка при применении цефалоспоринов к моменту выписки уменьшилась в 2,6 раза ($p < 0,05$) при использовании ингибиторзащищенных пенициллинов – в 2,3 раза ($p < 0,05$), слабость – в 4 раза ($p < 0,01$) и в 3 раза ($p < 0,05$), соответственно, заложенность в грудной клетке – в 3,4 раза ($p < 0,05$) и в 5,3 раз ($p < 0,05$), соответственно.

Темпы нормализации показателя spO_2 были одинаковыми на обеих схемах антимикробной терапии.

На фоне лечения цефалоспорином и ингибиторзащищенными пенициллинами к моменту выписки из стационара достоверно снижался уровень С-реактивного белка.

При повторном рентгенологическом исследовании или компьютерной томографии органов грудной клетки на 7–10 день с момента госпитализации у всех пациентов зафиксирована положительная динамика.

Заключение. В результате проведенного исследования было установлено, что в Астраханской области структуру возбудителей ВП на фоне ХОБЛ в большинстве случаев составляет смешанная флора. Выявлено, что предложенные схемы антимикробной фармакотерапии (цефалоспорины III поколения с макролидами или ингибиторзащищенные пенициллины с макролидами) обладают одинаковой эффективностью в Астраханском регионе.

Список литературы

1. Баймаканова, Г. Е. Обострение ХОБЛ : диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. Е. Баймаканова. – М., 2012. – 17 с.
2. Дворецкий Л. И. Внебольничная пневмония. Алгоритмы диагностического поиска и антибактериальной терапии / Л. И. Дворецкий – Режим доступа: <http://www.medee.ru/post/view/1513>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.05.2013.
3. Иванчик, Н. В. Антибиотикорезистентность возбудителей фатальных внебольничных пневмоний у взрослых / Н. В. Иванчик, С. Н. Козлов, С. А. Рачина и др. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 368–380.
4. Козлов, Р. С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999–2005 гг. : результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II / Р. С. Козлов, О. В. Сивая, К. В. Шпынев и др. // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 33–47.
5. Gutierrez, A. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adult patients at the dawn of the 21 century : a prospective study on the Mediterranean coast of Spain / A. Gutierrez, M. Masia, J. C. Rodriguez et al. // Clin Microbiol Infect. – 2005. – Vol. 11. – P. 788–800.

Куликова Инна Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии, 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.

Чернышева Алия Халиловна, ассистент кафедры фармакологии, кандидат биологических наук, 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.

Дубина Диляра Шагидуллаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, 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.

Дербенцева Екатерина Александровна, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук, 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.

Макерова Алена Игоревна, аспирант кафедры фармакологии, 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 616.36-004: 616.149-008.341.1

© Б.Н. Левитан, А.В. Астахин, Т.Р. Касьянова, О.А. Волошина, 2013

Б.Н. Левитан, А.В. Астахин, Т.Р. Касьянова, О.А. Волошина

СВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДСВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С ОСНОВНЫМИ ТИПАМИ ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

У 120 больных циррозом печени проведено исследование крови на содержание липополисахаридсвязывающего белка. Изменения данного протеина варьируют в большом диапазоне и могут превышать норму у больных циррозом печени в 3–4 раза. Уровень изучаемого фактора неспецифического иммунитета превышает нормальные значения у 88 % обследованных пациентов, и его содержание в крови зависит от выраженности проявлений портальной гипертензии. Установлена связь изменений концентрации липополисахаридсвязывающего белка с типом портального кровотока при циррозе печени.

Ключевые слова: цирроз печени, липополисахаридсвязывающий белок, портальная гипертензия, портальный кровоток.

THE SIGNIFICANCE OF THE PROTEINCONNECTING LIPOPOLYSACCHARIDE WITH THE MAIN TYPES OF PORTAL BLOOD FLOW IN LIVER CIRRHOSIS

120 patients with liver cirrhosis were examined to study the content of proteinconnecting lipopolysaccharide in the blood. The changes of this indicator varies in wide range and may increase in patients with liver cirrhosis in the average of 3–5 times. The level of inherent immunity factors in general exceeds the normal values in 88 % of patients and its content in the blood depends on portal hypertension. The connection of changes in concentration of proteinconnecting lipopolysaccharide with type of portal blood flow in liver cirrhosis was established.

Key words: liver cirrhosis, proteinconnecting lipopolysaccharide, portal hypertension, portal blood flow.

Введение. Эндотоксины (липополисахариды) грамотрицательных бактерий кишечного микробиоценоза и синдром эндотоксемии являются важными факторами патогенеза цирроза печени (ЦП), в значительной степени определяющими особенности течения заболевания и его прогноз [1, 3, 5]. Нарушение барьерной функции кишечника, имеющее место при развитии у больных ЦП синдрома портальной гипертензии (ПГ), приводит к транслокации липополисахарида (LPS) в системный кровоток, который осуществляет при этом антигенную стимуляцию макроорганизма [3, 5, 7]. В организме человека LPS вступает в контакт с липополисахаридсвязывающим протеином (LPB), являющимся интегральным составляющим врожденного иммунного ответа на инфекцию [2, 6]. Считается, что LPB играет непосредственную роль в процессе воспаления, являясь связующим звеном взаимодействия эндотоксина и макрофага, что в дальнейшем запускает каскад реакций, приводящих к синтезу и секреции макрофагами различных медиаторов воспаления [2, 8].

В литературе практически отсутствуют данные о содержании LPB у больных ЦП в связи с выраженностью у них синдрома ПГ и характером нарушений портального кровотока.

Цель: изучить зависимость изменений концентрации липополисахаридсвязывающего белка в плазме крови с проявлениями портальной гипертензии и типами портального кровотока при циррозах печени.

Материалы и методы исследования. Обследовано 120 больных ЦП (65 мужчин и 55 женщин в возрасте от 30 до 60 лет), находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» г. Астарахани. Группу контроля (ГК) составили 25 здоровых доноров. Диагноз устанавливался в соответствии с современными классификациями заболевания на основании лабораторных и инструментальных методов обследования.

Уровень LPB исследовался в плазме крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем фирмы NuCult biotechnology (Нидерланды).

Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и селезенки в реальном масштабе времени в В-режиме, импульсная доплерография и цветное доплеровское картирование сосудов брюшной полости на ультразвуковом сканере «Logic-500» (США) конвексным датчиком 3,5 МГц. Определяли тип портального кровотока (ТПК) согласно классификации Б.Н. Левитана, Б.А. Гринберга (2001 [4]), в соответствии с которой I (нормокинетический) ТПК был установлен у 10 % больных ЦП, II (гиперкинетический) ТПК – у 13 % пациентов, III (гиперкинетический с преимущественным увеличением диаметра воротной вены) ТПК – у 12 % обследованных, IV (гипокинетический) – у 38 % больных, V (псевдонормокинетический) – у 17 % пациентов.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для количественного сравнения признаков трех и более несвязанных групп использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (λ), а также параметрический критерий Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно полученным данным, у больных ЦП медиана значений LPB составила 46,0 [27; 54,6] нг/мл, что было достоверно выше, чем в ГК – 13,5 [7,9; 14,5] нг/мл ($p = 0,0001$). Разброс значений LPB при ЦП составил от 10,4 нг/мл до 58,3 нг/мл, причем уровень белка, превышающий норму, имелся у 88 % обследованных пациентов.

Известно, что тяжесть и прогноз ЦП зависят от выраженности ведущего синдрома заболевания – портальной гипертензии (ПГ). В связи с этим было исследовано содержание LPB в зависимости от наличия или отсутствия таких проявлений ПГ, как асцит, варикозное расширение вен пищевода

(ВРВП), гиперспленизм. У больных ЦП с асцитом ($n = 53$) уровень LPB составил 47 [43; 58] нг/мл и был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у лиц без асцита ($n = 67$) – 41 [25; 52] нг/мл. При ЦП с гиперспленизмом ($n = 41$) величина LPB составила 44 [25; 53] нг/мл, в то время как при отсутствии данного синдрома ($n = 59$) – 43 [22; 52] нг/мл ($p > 0,05$). При наличии у больных ВРВП III–IV степени ($n = 42$) показатели LPB были достоверно ($p = 0,03$) выше, чем при ВРВП I–II степени ($n = 59$), соответственно, 47,5 [34; 58] нг/мл и 40,5 [27; 55] нг/мл ($p = 0,03$), что свидетельствует о связи уровня LPB с выраженностью флeбэктазий.

По-видимому, нарастание уровня LPB при прогрессировании ПГ обусловлено увеличением сброса крови, содержащей микробные эндотоксины, через порто-кавальные анастомозы, что стимулирует антиэндотоксиновый иммунитет. Вместе с тем, наличие связи между концентрацией LPB и тяжелыми проявлениями ПГ указывает на возможное влияние данного показателя на портальную гемодинамику. В связи с этим было проведено определение концентрации LPB у больных ЦП в зависимости от типа портального кровотока (рис.).

Установлено, что наиболее высокие значения LPB по сравнению с ГК ($p < 0,05$) обнаружены у больных ЦП при ТПК со значительным снижением линейной скорости кровотока в портальной вене, а именно – при IV и V типах, соответственно, 50 [42; 56] нг/мл и 54 [46; 57] нг/мл. Именно при этих ТПК наблюдается больше всего осложнений ПГ и часто, по данным УЗИ, выявляются порто-кавальные анастомозы.

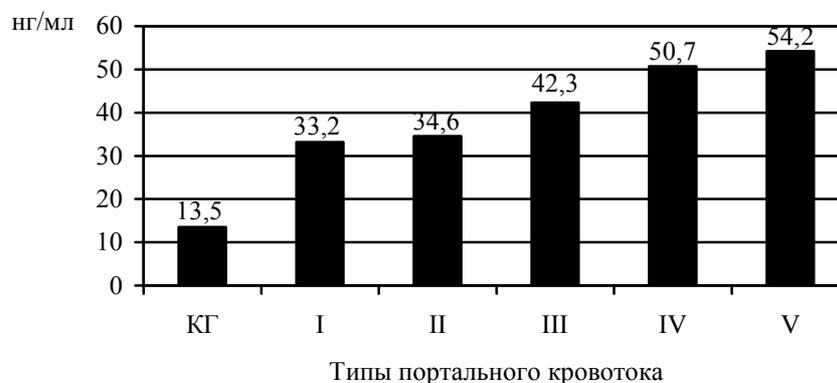


Рис. Содержание LPB у больных циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока

При I ТПК, при котором параметры гемодинамики близки к норме, и II ТПК с усилением линейной скорости кровотока в воротной вене при нормальном или несколько увеличенном ее диаметре медианы значений LPB были изменены менее всего относительно других ТПК – 33 [16; 45] нг/мл и 34 [16; 47] нг/мл, соответственно. При сравнении значений LPB между всеми пятью подгруппами получена достоверность – $\chi^2 = 16,0$, $p = 0,02$ (критерий Краскела-Уоллиса). Наибольшие различия показателя отмечены при сравнении I и II ТПК с V ТПК – $p = 0,001$ ($t = 5,7$).

Таким образом, изменения концентрации LPB наблюдаются у больных ЦП при всех ТПК, но наибольший рост значений выявлен при замедлении кровотока через воротную вену и развитии сети порто-кавальных анастомозов.

Заключение. У больных ЦП выявлено значительное повышение концентрации в крови маркера антиэндотоксинового иммунитета LPB, в 3–4 раза превышающее результаты в ГК. Содержание LPB в крови зависит от выраженности проявлений ПГ, причем существенное увеличение его значений при ВРВП III–IV степени связано с повышенным сбросом крови с эндотоксинами через порто-кавальные анастомозы и указывает на выраженность синдрома эндотоксемии, активацию антиэндотоксинового иммунитета. Наиболее высокие значения LPB, по данным ультразвуковой доплерографии, установлены у больных ЦП с наличием IV и V ТПК.

Список литературы

1. Волчкова, Е. В. Гуморальные и клеточные адаптационные механизмы при развитии интоксикационного синдрома у больных острыми вирусными гепатитами / Е. В. Волчкова, С. Г. Пак, К. Т. Умбетова // Терапевтический архив. – 2004. – № 11. – С. 61–65.

2. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 4–13.
3. Ивашкин, В. Т. Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 21–29.
4. Левитан, Б. Н. Особенности портального кровотока при хронических гепатитах и циррозах печени и ЦП / Б. Н. Левитан, Б. А. Гринберг // Визуализация в клинике. – 2001. – № 18. – С. 16–20.
5. Левитан, Б. Н. Хроническая патология печени и кишечный микробиоценоз (клинико-патогенетические аспекты) / Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова, Н. Н. Ларина. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2010. – 235 с.
6. Alexander, C. Bacterial lipopolysaccharides and innate immunity / C. Alexander, E. T. Rietschel // J. Endotoxin. Res. – 2001. – № 7. – P. 167–202.
7. Garcia-Tsao, G. Bacterial infection in cirrhosis : treatment and prophylaxis / G. Garcia-Tsao // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 585–592
8. Tang, N. Y. Significance of lipopolysaccharide binding protein in serum and ascites of patients with hepatic cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis / N. Y. Tang, W. Q. Chen // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2012. – Vol. 20, № 7. – P. 492–496.

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 28-90-68, e-mail: bolevo@mail.ru.

Астахин Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 28-90-68, e-mail: astakhin-93@mail.ru.

Касьянова Татьяна Рудольфовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-361-51-27, e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru.

Волошина Ольга Андреевна, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-180-64-00, e-mail: ol.a.v.sh.@mail.ru.

УДК 611.637:611.37

© Л.В. Логунова, И.В. Зубрильчев, О.В. Андрианова, 2013

Л.В. Логунова, И.В. Зубрильчев, О.В. Андрианова

**ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗ, А ТАКЖЕ ИЗМЕНЕНИЕ
СОДЕРЖАНИЯ НЕФЕРМЕНТНЫХ КАТИОННЫХ БЕЛКОВ
ПРИ НЕКОТОРЫХ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ**

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Представлена гистологическая и морфологическая оценка структурных изменений предстательной железы и островкового аппарата поджелудочной железы, взятых от умерших лиц, в анамнезе у которых, по данным истории болезни, среди сопутствующих заболеваний были сахарный диабет и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Изучение содержания неферментных катионных белков в нейтрофилоцитах крови у больных с той же патологией показали, что наибольшие изменения изучаемых показателей отмечаются у лиц, при жизни которых имели место стрессорные ситуации, вирусные инфекции, хронические воспалительные

процессы. При этом наблюдается лабилизация, а затем и повреждение клеточных мембран, обуславливающих декатионизацию нейтрофильных лейкоцитов, что способствует снижению неспецифической резистентности, нарушению деятельности регуляторных систем.

Ключевые слова: *предстательная железа, поджелудочная железа, неферментные катионные белки, сахарный диабет, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.*

L.V. Logunova, I.V. Zubrilchev, O.V. Andrianova

THE DYNAMICS OF STRUCTURAL CHANGES IN THE PROSTATE GLAND AND PANCREAS AND CHANGE IN CONTENT OF NON-ENZYMATIC CATIONIC PROTEINS IN SOME ENDOCRINOPATHY

The histological and morphological assessment of structural changes in the prostate and the insular apparatus of pancreas taken from dead persons in the history of whom there were diabetes mellitus and benign prostatic hyperplasia were taken studied for the level of non-enzymatic cationic proteins in neutrophilocytes of blood in patients with the same pathology that showed that the greatest changes were observed in the studied parameters of persons whose lives had stressful situations, viral infections, chronic inflammatory processes. In this case the labilization and the damage of cell membranes causing decationization of neutrophils, may reduce non-specific resistance, disruption of regulatory systems.

Key words: *prostate, pancreas, non-enzymatic cationic proteins, diabetes, benign prostatic hyperplasia.*

Введение. В патогенезе сахарного диабета (СД) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) важную роль играют различные факторы окружающей среды, связанные с ее антропогенным заражением, и неблагоприятная социально-экономическая обстановка, которые определяют снижение резистентности организма и повышают вероятность развития заболеваний. В последние годы обсуждается значение иммунных нарушений, а также неспецифической резистентности в патогенезе СД и ДГПЖ и их осложнений [1, 5, 6]. Одним из показателей неспецифической резистентности организма являются неферментные катионные белки (НКБ) нейтрофильных гранулоцитов, во многом определяющие их бактерицидную функцию. Кроме того, НКБ относятся к сигнально-регуляторным пептидам, так как они вместе с гистонами определяют состояние клеточных мембран, являются компонентами факторов миграции и пролиферации макрофагов, способны вызывать деградацию тучных клеток [3, 4].

Цель: оценить структурные изменения предстательной и поджелудочной желез, а также неспецифической резистентности организма при СД и ДГПЖ. В связи с этим были поставлены следующие задачи: провести гистологическую и морфологическую оценку структурных изменений предстательной железы и островкового аппарата поджелудочной железы, взятых от умерших лиц, имевших диагнозы СД и ДГПЖ, а также определить содержание НКБ в нейтрофилоцитах крови у больных СД и ДГПЖ.

Материалы и методы исследования. Гистологическая и морфологическая оценка структурных изменений проводилась на 20 предстательных и 20 поджелудочных железах (островковый аппарат), взятых от умерших лиц с различной патологией, в анамнезе у которых (данные историй болезней) среди сопутствующих заболеваний были СД и ДГПЖ, осложненная хроническим простатитом (ХП) в возрасте от 20 до 70 лет и от 40 до 70 лет, соответственно. Из взятого материала иссекались тотальные срезы, которые после фиксации в 10 % растворе нейтрального формалина заливались в парафин и окрашивались гематоксилин-эозином. Затем с помощью программы Score Photo определяли удельные объемы соединительной, мышечной и железистых тканей в центральной и периферической зонах предстательной железы, а также объемные доли, количество и диаметр панкреатических островков по общепринятым методикам. Изучение неспецифической резистентности организма проводилось на 50 больных СД I и II типов и 28 больных ДГПЖ, осложненных у 8 больных ХП в возрасте, аналогичном при исследовании на материале, взятом от умерших лиц и оценивалось по содержанию НКБ в нейтрофилоцитах гистохимическим методом по А.Г. Аладатову и А.В. Вишняковой [2]. Окрашенные препараты просматривали с использованием иммерсионной системы микроскопа МБИ-15. Содержание НКБ оценивалось полуколичественным методом с вычислением среднего цитохимического коэффициента (СЦК). В работе проведен анализ анамнестических данных у больных СД и ДГПЖ и проанализированы истории болезней умерших лиц.

Результаты исследования и их обсуждение. Микроскопическая картина изменений в пред-

стательной железе при ДГПЖ в большинстве наблюдений характеризовалась либо стромальной гиперплазией, с разрастанием фиброзной ткани с гладкой мускулатурой и новообразованием кровеносных сосудов, либо сплошным вариантом гиперплазии с участием как пролиферативно-железистого, так и стромального компонентов. При смешанном типе отмечалась гиперплазия желез с однослойным призматическим эпителием, иногда в виде сосочков, в просвете которых встречались секреторные «амилоидные тельца». При ДГПЖ площадь железистой ткани составляла в среднем $29,9 \pm 4,7\%$ в центральной зоне и $32,3 \pm 4,9\%$ – в периферической, соединительной ткани – $43,7 \pm 5,5\%$ и $48,6 \pm 5,7\%$, мышечной ткани – $26,4 \pm 4,0\%$ и $19,4 \pm 3,8\%$, соответственно. При сравнении показателей удельных объемов тканей в изучаемом возрастном периоде у больных с патологией предстательной железы и без нее выяснено, что разрастание соединительной ткани происходит преимущественно в периферической зоне, при этом ее площадь увеличивается на $23,6 \pm 1,3\%$.

Результаты гистологического и морфологического изучения поджелудочной железы показали наличие признаков разной степени выраженности очагового или диффузного панкреофиброза с атрофическими изменениями как в экзокринном, так и эндокринном отделах. При этом во всех частях поджелудочной железы имелись гистологические показатели перестройки островков, в виде уменьшения их количества и диаметра, особенно это было выражено в хвостовой части. Так, в головке общее количество островков на 100 мм^2 составляло $45,45 \pm 7,21$, а в хвосте – $96,82 \pm 8,32$ (уменьшение по сравнению с показателями в неизменной железе на $39,4$ и $45,2\%$, соответственно). Что касается диаметра, то здесь отмечается тенденция к снижению количества островков крупного диаметра в хвостовой части железы. Относительное содержание эндокринной паренхимы также уменьшается с $2,17 \pm 0,32\%$ до $0,65 \pm 0,12\%$ (на $70,05\%$).

Анализ результатов, полученных при исследовании больных, показал, что как при СД, так и при ДГПЖ отмечается уменьшение СЦК по уровню НКБ в среднем до $1,25 \pm 0,07$ и $1,12 \pm 0,04$ (при норме $1,58 \pm 0,03$). Наиболее выраженные изменения показателей наблюдались у больных с тяжелым течением СД, большой давности болезни, наличием на момент обследования воспалительного процесса, в анамнезе у которых имели место выраженные стрессорные факторы, а также наличие кетоацидоза (при I типе СД). У данной категории больных СЦК по уровню НКБ снижался в среднем до $1,05 \pm 0,03$. Наибольшее снижение СЦК по количеству НКБ до $0,95 \pm 0,06$ отмечалось у больных ДГПЖ большой давности заболевания и осложненной ХП. Уменьшение количества НКБ свидетельствует о декатионизации лизосом.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что наибольшие изменения в структуре поджелудочной и предстательных желез отмечались у лиц, при жизни которых имели место выраженные стрессорные ситуации, вирусные инфекции, хронические воспалительные процессы с повышенной аллергизацией организма. При этом в результате дефицита кислорода и АТФ, накопления недоокисленных остатков жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов наблюдается лабилизация, а затем и повреждение клеточных мембран, обуславливающих декатионизацию нейтрофильных лейкоцитов, что проявляется в уменьшении количества НКБ, выявленное в исследованиях на больных СД и ДГПЖ. Таким образом, одним из показателей степени развития структурных изменений предстательной железы при ДГПЖ и эндокринного аппарата поджелудочной железы при СД является содержание НКБ в нейтрофилоцитах крови, отражающее уровень неспецифической резистентности организма.

Список литературы

1. Авакян, А. Р. Лизоцим как корректор иммуномодулирующих эффектов, вызываемых витаминами А, Е и К при остром холодовом стрессе / А. Р. Авакян, А. И. Лазарев, Л. Г. Прокопенко // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2004. – № 4. – С. 12–18.
2. Аладатов, А. Г. Цитохимический анализ катионных белков гранулоцитов / А. Г. Аладатов, А. П. Вишнякова // Лабораторное дело. – 1978. – № 9. – С. 525–528.
3. Иванова, И. П. Изменение функциональных свойств нейтрофилов крови у больных поллинозом и влияние специфической иммунотерапии / И. П. Иванова, Э. М. Тананко, В. С. Ширинский // Терапевтический архив. – 1999. – № 4. – С. 57–60.
4. Кокряков, В. Н. Катионные белки лизосом нейтрофильных гранулоцитов при фагоцитозе и воспалении / В. Н. Кокряков // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 6. – С. 13–16.
5. Логунова, Л. В. К вопросу повышения резистентности к неблагоприятным факторам внешней среды / Л. В. Логунова // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2001. – № 1–2. – С. 77–81.

6. Романенко, А. М. Некоторые иммуногистохимические маркеры предрака и различных вариантов рака предстательной железы / А. М. Романенко, Л. Р. Воробьева // Архив патологии. – 1995. – Т. 57, № 4. – С. 38–41.

Логунова Лариса Васильевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, тел.: (4912) 76-25-75, e-mail: zubrilchev@rambler.ru.

Зубрильчев Иван Владимирович, аспирант кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, тел.: (4912) 76-25-75, e-mail: zubrilchev@rambler.ru.

Андреанова Олеся Владимировна, аспирант кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, тел.: (4912) 76-25-75, e-mail: zubrilchev@rambler.ru.

УДК 616.831.4. – 053.6:618.1:616.155.194

© М.Г. Салий, Л.В. Ткаченко, И.Х. Якупова, В.К. Поляков, 2013

М.Г. Салий¹, Л.В. Ткаченко², И.Х. Якупова³, В.К. Поляков¹

ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ФОРМИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

³Клинико-диагностическая лаборатория филиал «Нижневолжский лабораторный центр»

ООО «КДЛ Домодедово-Тест», г. Астрахань

С целью оценки показателей феррокинетики и их роли в формировании репродуктивных нарушений при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков Астраханской области нами обследовано 48 пациенток в возрасте 12–17 лет. Анализ результатов обследования показал, что при гипоталамической дисфункции в условиях Астраханского региона у 81,2 % больных имеется дефицит железа различной степени выраженности. Генез выявленных нарушений носит комплексный характер и находится в зависимости от уровня гормонального дисбаланса и тяжести патологического процесса. Стероидозависимый характер изменений концентрации ферритина может иметь клинико-диагностическое значение в оценке степени тяжести нарушений репродуктивной функции при данной патологии.

Ключевые слова: гипоталамическая дисфункция, девочки-подростки, репродуктивная функция, дефицит железа.

M.G. Saliy, L.V. Tkachenko, I.H. Yakupova, V.K. Polyakov

THE SIGNIFICANCE OF IRON DEFICIENCY IN THE FORMATION OF THE REPRODUCTIVE DISORDERS IN DYSFUNCTION OF HYPOTHALAMIC PUBERTY IN ADOLESCENT GIRLS

The indicators of ferrokinetics and their role in forming the reproductive infringements at dysfunction of hypothalamic puberty in the Astrakhanian region were estimated in examination of 48 patients, aged 12–17 years. Analysis of the survey results showed that the dysfunction of hypothalamic puberty in 81,2 % of patients with the deficiency of iron with different degree level. The genesis of the revealed violations have comprehensive character and depended on the level of hormonal imbalance and severity of the pathological process. The Steroid-dependent nature of the changes in the concentrations of ferritin may have clinical and diagnostic value in estimation of the severity of reproductive disorders in this pathology.

Key words: hypothalamic syndrome, adolescent girls, reproductive function, iron deficiency.

В условиях негативной медико-демографической ситуации, характеризующейся ростом заболеваемости населения, низкой рождаемостью, особого внимания заслуживает репродуктивное здоровье молодого поколения. Наиболее неблагоприятная группа по распространенности хронических заболеваний и морфофункциональных отклонений – это лица подросткового возраста 15–17 лет, опережающие по этим показателям и их приросту возрастную группу 18–22 года и 22–23 года [1, 4]. По результатам диспансеризации детей и подростков выявлено, что за последние 5 лет отмечается увеличение частоты расстройств менструального цикла в 1,5–1,7 раза. Одной из причин нарушений репродуктивной функции является гипоталамическая дисфункция, усугубляемая хронической соматической патологией. Крайним выражением этой дисфункции является гипоталамический синдром периода полового созревания (ГСПП), приводящий к бесплодию и невынашиванию в репродуктивном возрасте, которые достигают 33 % [3, 6, 7, 10].

Известно, что на завершающем этапе подросткового онтогенеза, в условиях еще продолжающегося созревания организма сохраняется его повышенная чувствительность к действию отрицательных социальных и средовых факторов различной природы, что проявляется ухудшением состояния здоровья.

Неблагоприятными факторами могут служить железодефицитные состояния. Среди всех анемий железодефицитная анемия составляет 70–80 %. Дефицит железа – наиболее распространенная патология в мире. Железодефицитная анемия выявлена у каждого третьего жителя земли (3,6 миллиардов человек). Этим заболеванием страдает 85 % детей раннего возраста, 30 % школьников, в том числе 9 % девочек в возрасте 12–15 лет. В тоже время частота истинной железодефицитной анемии при гормональном дисбалансе и нарушениях менструальной функции составляет около 12 % [2, 5, 8, 9, 11]. Среди патогенетических звеньев метаболических нарушений при железодефицитных состояниях существенную роль играет некомпенсированная гипоксическая активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах эритроцитов [9, 12]. Одним из значимых показателей обмена железа является ферритин. Взаимосвязь сывороточного ферритина со многими физиологическими процессами позволяет отнести его к белкам острой фазы и опухолевым маркерам [9].

Цель: оценка роли показателей феррокинетики в формировании репродуктивных нарушений при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Нами обследовано 48 девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией (ГД) в возрасте 12–17 лет. Подростки основной группы распределены на две возрастные подгруппы: в I вошли 27 девочек в возрасте 12–14 лет (пубертатный период) средний возраст $13,8 \pm 0,9$ года, во II – 21 девочка 15–17 лет (подростковый период) средний возраст $14,7 \pm 1,1$ лет. Контрольную группу составили 42 девочки с отсутствием данной патологии при обследовании. Девушки-подростки группы контроля также были распределены на 2 возрастные подгруппы. Средний возраст в I подгруппе (27 девочек) составил $13,6 \pm 0,5$ года, во II (15 подростков) – $15,9 \pm 1,2$ лет. Возраст менархе в основной группе составил $12,3 \pm 0,7$ года, контрольной – $13,8 \pm 0,9$. Изучение физического развития подростков проводилось с помощью антропометрии с последующей оценкой результатов по центильным таблицам. Все обследуемые были сопоставимы по анамнезу. У всех девочек-подростков наряду с проведением общеклинического обследования оценивали уровень фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина (Прл), кортизола (К), тестостерона (Т), эстрадиола (E_2), прогестерона (П) в сыворотке крови. Гормональные исследования проводились методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ООО «Хема-Медика» (Россия), «Diagnostic» (USA) в соответствии с прилагаемыми инструкциями на 5–7 день менструального цикла. На 19–22 день менструального цикла в сыворотке крови определяли уровень прогестерона. Определение содержания тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов ООО «Хема-Медика» (Россия). Показатели феррокинетики определяли по концентрации ферритина крови методом ИФА с помощью набора Ферритин-ИФА-БЕСТ ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Показатели периферической крови, уровни сывороточного железа (СЖ) и общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) определяли ферментативным методом с помощью наборов ООО «Olvex – Диагностикум» (Россия). Кроме того, оценивались латентная железосвязывающая способность сыворотки крови (ЛЖСС) и коэффициент насыщения трансферрина железом (КН). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. По каждой группе данных вычислялись среднее значение (M), ошибка среднего (m), среднее квадратичное отклонение

(σ). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в 2-х сравниваемых группах проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок, оценку разности между генеральными долями (частотами) осуществляли с помощью параметрического критерия Стьюдента (t). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Исследование взаимосвязи между количественными признаками осуществляли при помощи корреляционного анализа по методу Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение. При определении показателей обмена железа у 39 (81,2 %) девочек-подростков основной группы выявлен дефицит железа различной степени выраженности, в контрольной группе этот показатель составил 11 (26,2 %, $p < 0,01$). Манифестный дефицит железа (МДЖ), в виде анемии легкой степени определялся у 11 (22,9 %), против 5 (11,9 %) ($p < 0,05$) в группе контроля (гемоглобин – $103,4 \pm 0,78$ г/л ($p < 0,05$), эритроциты – $3,69 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$), цветной показатель – $0,88 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), СЖ – $15,47 \pm 0,63$ мкмоль/л ($p < 0,05$), ОЖСС – $79,23 \pm 0,57$ мкмоль/л ($p < 0,05$), СФ – $24,32 \pm 2,13$ мкг/л ($p < 0,05$), КН – $19,52 \pm 1,61$ % ($p < 0,05$), ЛЖСС – $63,76 \pm 0,49$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Анемия средней степени регистрировалась у 9 (18,75 %) девочек основной группы, против 2 (4,7 %) ($p < 0,05$) в контроле (гемоглобин – $87,69 \pm 0,81$ г/л ($p > 0,05$), эритроциты – $3,38 \pm 0,17 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$), цветной показатель – $0,77 \pm 0,04$ ($p > 0,05$), СЖ – $10,85 \pm 0,79$ мкмоль/л ($p < 0,02$), ОЖСС – $82,73 \pm 0,71$ мкмоль/л ($p < 0,05$), СФ – $17,58 \pm 2,02$ мкг/л ($p < 0,05$), КН – $13,11 \pm 1,04$ % ($p < 0,05$)). В 19 (39,5 %) случаях основной группы выявлен латентный дефицит железа (ЛДЖ) (в контроле 3 (7,14 %), $p < 0,001$) (гемоглобин – $119,5 \pm 0,71$ г/л ($p > 0,05$), эритроциты – $3,87 \pm 0,17 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$), цветной показатель – $0,9 \pm 0,03$ ($p > 0,05$), СЖ – $19,59 \pm 0,81$ мкмоль/л ($p < 0,05$), ОЖСС – $75,23 \pm 0,48$ мкмоль/л ($p < 0,05$), СФ – $26,24 \pm 1,52$ мкг/л ($p < 0,05$), КН – $26,04 \pm 1,39$ % ($p < 0,05$)) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели феррокинетики обследуемых подростков

Показатели $M \pm m$	МДЖ (n = 20)	ЛДЖ (n = 19)	Условно здоровые (n = 42)
СФ, мкг/л	$20,95 \pm 2,07^{**}$	$26,24 \pm 1,52^*$	$43,3 \pm 1,14$
СЖ, мкмоль/л	$13,16 \pm 0,71^{**}$	$19,59 \pm 0,081^*$	$32,11 \pm 0,89$
ОЖСС, мкмоль/л	$81,11 \pm 0,64^*$	$75,23 \pm 0,48^*$	$67,21 \pm 1,12$
ЛЖСС, мкмоль/л	$67,95 \pm 0,69^*$	$55,64 \pm 0,59^*$	$35,1 \pm 1,03$
КН, %	$16,22 \pm 1,32^*$	$26,04 \pm 1,39^*$	$47,7 \pm 1,17$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверность различий по отношению к контрольной группе

У 8 (16,6 %) девочек основной группы дефицит железа отсутствовал (в контроле 31 (73,8 %), $p < 0,002$). Показатели СЖ, ОЖСС и СФ имели разноплановый характер, с повышением концентрации последнего ($48,6 \pm 1,37$ мкг/л, $p < 0,02$) на фоне прогрессирования заболевания и нарушений репродуктивной функции.

При оценке клинического течения ГД отмечены нарушения менструального цикла у 46 (95,8 %), против 11 (26,1 %) ($p < 0,002$) и сопутствующее ожирение 33 (66,6 %) ($p < 0,001$). В структуре нарушений менструального цикла преобладал гипоменструальный синдром 24 (52,2 %) ($p < 0,05$), затем ювенильные маточные кровотечения 13 (28,3 %) ($p < 0,01$), первичная и вторичная аменорея у 8 (17,3 %) и 6 (13,04 %) пациенток основной группы ($p < 0,02$), у каждой третьей девочки наблюдалась альгоменорея.

На фоне динамики показателей феррокинетики наблюдалось изменение гормонального фона подростков. Уровень эстрадиола при легкой анемии в обеих подгруппах основной группы составил $40,65 \pm 0,49$ пг/мл ($p < 0,02$), прогестерона – $4,26 \pm 0,84$ нмоль/л ($p < 0,05$), пролактина $253,8 \pm 34,42$ мМЕ/л ($p < 0,05$), ФСГ – $6,74 \pm 1,62$ мМЕ/л ($p < 0,05$), ЛГ – $9,4 \pm 2,17$ мМЕ/л ($p < 0,01$), кортизола – $289,7 \pm 19,8$ нмоль/л ($p < 0,01$). Прогрессирование анемии усугубляло гормональные нарушения. В условиях манифестного дефицита железа процент девочек с гиперэстрогенией оказался в 2 раза выше, чем при скрытом дефиците 12 (25 %) против 6 (12,5 %), ($p < 0,001$). В возрасте 15–17 лет регистрировалось снижение уровня половых стероидов на фоне прогрессирования дефицита железа и нарушений менструальной функции с развитием аменореи у 19 (39,6 %) подростков основной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). Клиническая картина ГД у девочек этой возрастной группы характеризовалась нарастанием гипертрихоза и ожирения в 18 (37,5 %) наблюдениях ($p < 0,05$).

Уровень гормонов в исследуемых группах при МДЖ

Гормоны крови М ± m	12–14 лет				15–17 лет			
	основная (n = 11)	контроль (n = 27)	p ₁	p ₂	основная (n = 9)	контроль (n = 15)	p ₁	p ₂
ФСГ, мМЕ/л	7,42±1,51	5,2±1,9	p<0,05	p<0,05	6,3±1,8	4,6±1,7	p<0,05	p<0,02
ЛГ, мМЕ/л	9,1±3,7	5,6±3,1	p<0,001	p<0,05	8,7±3,6	5,3±3,2	p<0,01	p<0,05
Прл, мМЕ/л	227,3±24,9	127,1±24,6	p<0,05	p<0,05	358,2±28,7	197,1±25,1	p<0,001	p<0,05
E ₂ , пг/мл	61,3±17,8	29,4±21,9	p<0,05	p<0,05	59,8±23,8	38,5±22,3	p<0,05	p<0,05
П, нмоль/л	3,6±3,4	5,3±3,7	p<0,05	p<0,05	2,8±4,4	7,8±4,4	p<0,05	p<0,05
К, нмоль/л	325,2±21,8	124,6±23,8	p<0,001	p<0,05	327,8±26,6	127,8±25,4	p<0,05	p<0,05
Т, нмоль/л	2,7±0,6	0,9±0,8	p<0,05	p<0,05	2,8±1,2	0,8±1,2	p<0,05	p<0,001
ТТГ, мМЕ/л	2,1±0,72	1,5±1,1	p<0,05	p<0,05	2,4±1,4	1,4±2,8	p<0,05	p<0,05
Т3, нмоль/л	0,97±0,53	1,79±1,2	p<0,05	p<0,05	1,1±0,66	1,87±0,55	p<0,05	p<0,05
Т4, нмоль/л	129,8±13,6	113,7±13,5	p<0,05	p<0,05	106,9±9,8	125,8±20,9	p<0,05	p<0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий по отношению к контрольной группе, p₂ – достоверность различий в основной группе между подгруппами

При дефиците железа различной степени выраженности число девочек основной группы с сохраненной функцией щитовидной железы в 2 раза ниже, чем в отсутствие таковой (12,9 % против 25,1 %, p < 0,02). В процессе работы выявлены значимые корреляционные связи между сывороточным ферритином и гормонами щитовидной железы (r = 0,82), сывороточным ферритином и гормонами надпочечников (r = 0,78) (табл. 3).

Таблица 3

Уровень гормонов в исследуемых группах при ЛДЖ

Гормоны крови М ± m	12–14 лет				15–17 лет			
	основная (n = 9)	контроль (n = 27)	p ₁	p ₂	основная (n = 10)	контроль (n = 15)	p ₁	p ₂
ФСГ, мМЕ/л	6,31±1,9	5,2±1,9	p<0,05	p<0,05	5,28±1,74	4,6±1,7	p<0,05	p>0,05
ЛГ, мМЕ/л	8,3±4,4	5,6±3,1	p<0,05	p<0,05	7,62±2,9	5,3±3,2	p<0,05	p<0,05
Прл, мМЕ/л	213,4±32,1	127,1±24,6	p<0,05	p<0,05	232,8±29,4	197,1±25,1	p<0,05	p<0,05
E ₂ , пг/мл	41,5±19,4	29,4±21,9	p<0,05	p<0,05	39,8±23,8	48,5±22,3	p<0,05	p<0,05
П, нмоль/л	3,6±3,4	5,3±3,7	p<0,05	p<0,05	2,8±4,4	7,8±4,4	p<0,05	p<0,05
К, нмоль/л	224,2±21,8	124,6±23,8	p<0,001	p<0,05	227,8±26,6	127,8±25,4	p<0,05	p<0,05
Т, нмоль/л	2,7±0,6	0,9±0,8	p<0,05	p<0,05	2,8±1,2	0,8±1,2	p<0,05	p<0,001
ТТГ, мМЕ/л	2,1±0,72	1,5±1,1	p<0,05	p<0,05	2,4±1,4	1,4±2,8	p<0,05	p<0,05
Т3, нмоль/л	0,97±0,53	1,79±1,2	p<0,05	p<0,05	1,1±0,66	1,87±0,55	p<0,05	p<0,05
Т4, нмоль/л	129,8±13,6	113,7±13,5	p<0,05	p<0,05	106,9±9,8	125,8±20,9	p<0,05	p<0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий по отношению к контрольной группе, p₂ – достоверность различий в основной группе между подгруппами

В зависимости от характера нарушений менструальной функции у девочек-подростков основной группы с хронической ановуляцией при отсутствии анемии концентрация прогестерона оказалась значительно ниже, чем с недостаточностью желтого тела (2,92 ± 3,32 нмоль/мл против 5,83 ± 0,39, p < 0,05), тестостерона практически одинаковая, а эстрадиола ниже (32,37 ± 0,36 пг/мл, против 54,39 ± 0,75, p < 0,02). При этом концентрация ферритина была значительно выше, чем с недостаточностью желтого тела (38,54 ± 8,79 мкг/л против 21,67 ± 7,89, p < 0,05). Показатели периферической крови не имели значимых различий, находясь в пределах нормативных, а сывороточного железа соответствовали норме или были несколько снижены при ЛДЖ (p < 0,05).

Степень относительного риска (ОР) развития дефицита железа на фоне прогрессирования ГД у девочек-подростков возрастала при наличии в анамнезе матерей невынашивания беременности, а в период гестации дефицита железа различной степени выраженности (ОР = 13,1; $\chi^2 = 8,49$; p < 0,05). Были определены корреляционные связи между этими параметрами, запасами железа в организме девочек при ГД (r = -0,32) и тяжестью заболевания (r = 0,72).

Заключение. Таким образом, при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у 81,2 % пациенток Астраханской области имеется дефицит железа различной степени выраженно-

сти. Генез выявленных нарушений носит комплексный характер и находится в зависимости от уровня гормонального дисбаланса и тяжести патологического процесса. Стероидозависимый характер изменений концентрации ферритина может иметь клинико-диагностическое значение в оценке степени тяжести нарушений репродуктивной функции при данной патологии. Выявленные нарушения диктуют необходимость включения в алгоритм обследования девочек-подростков с данной патологией определение показателей феррокинетики.

Список литературы

1. Баранов, А. А. Состояние здоровья детей и подростков в современных условиях: проблемы, пути решения / А. А. Баранов // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 1. – С. 5–8.
2. Гайдукова, С. М. Железодефицитная анемия: современные подходы к диагностике и лечению. Пособие для врачей / С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець, Л. А. Сивак, Т. С. Ширинян. – Киев: Три крапки, 2003. – 32 с.
3. Гилязутдинов, И. А. Выявление патогенеза некоторых нейроэндокринных синдромов и гормонально-зависимых заболеваний с помощью лучевых и клинико-лабораторных методов исследования: дис. ... д-ра мед. наук / И. А. Гилязутдинов. – Казань, 1998. – 206 с.
4. Камаев, И. А. Особенности репродуктивного поведения здоровья студенток / И. А. Камаев, Т. В. Поздеева, И. Ю. Самарцева // Нижегородский мед. журнал. – 2002. – № 3. – С. 76–80.
5. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В.И. Кулакова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 512 с.
6. Кулаков, В. И. Основные тенденции изменения репродуктивного здоровья девочек в современных условиях / В. И. Кулаков, И. С. Долженко // Репродуктивное здоровье и детей и подростков. – 2005. – № 1. – С. 22–26.
7. Кулаков, В. И. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков, В. Н. Прилепская, В. Е. Радзинский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1028 с.
8. Пасман, Н. М. Дифференцированный подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений у подростков / Н. М. Пасман, Е. А. Снисаренко, А. Л. Теплицкая и др. // Гинекология – 2003. – № 6. – С. 28–32.
9. Шиффман, Ф. Дж. Патология физиологии крови. Пер. с англ. / Ф. Дж. Шиффман. – М. : Бином, 2001. – 448 с.
10. Сутурина, Л. В. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами / Л. В. Сутурина, Л. И. Колесникова. – Новосибирск: Наука, 2001. – 134 с.
11. Уварова, Е. В. Железодефицитная анемия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода / Е. В. Уварова, Н. М. Веселова // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 13. – С. 780–782.
12. Baker, W. F. Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology / W. F. Jr. Baker // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 1061–1077.

Салий Марина Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: vas1996len@mail.ru.

Ткаченко Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, внештатный главный акушер-гинеколог Волгоградской области, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 99-07-17, e-mail: tkachenko.fuv@mail.ru.

Якупова Ираида Хайдаровна, заведующая клинико-диагностической лабораторией филиала «Нижне-волжский лабораторный центр» ООО «КДЛ Домодедово-Тест», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, корп. 3, тел.: (8512) 21-11-00, e-mail: yakupova@astrakan.kdl-test.ru.

Поляков Валерий Константинович, студент 5 курса лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: vas1971nik@mail.ru.

Т.Р. Стройкова, В.И. Григанов

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Эндотелий играет важную роль в регуляции функций легких, в патогенезе заболеваний органов дыхания, формирует хроническое персистирующее воспаление с ремоделированием дыхательных путей при бронхиальной астме у детей. Патогенетические механизмы формирования ремоделирования и роль противовоспалительной терапии с целью предупреждения развития заболевания у детей мало изучены.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, эндотелин.

T.R. Stroykova, V.I. Griganov

THE LONGEVITY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

The endothelium plays an important role in the regulation of lung function, in the pathogenesis of respiratory diseases creates chronic persistent inflammation with airway remodeling in bronchial asthma in children. Pathogenetic mechanisms of remodeling and the role of anti-inflammatory therapy with a view to preventing disease development in children are poorly studied.

Key words: asthma, children, endothelin.

Введение. Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что активация и повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, в том числе и в системе органов дыхания. Широкий функциональный диапазон таких маркеров, как эндотелин-1 (ЭТ-1), предполагает непосредственное участие этих веществ в патофизиологических механизмах бронхиальной астмы. Биологическая роль ЭТ не ограничивается регуляцией сосудистого тонуса и включает в себя регуляцию роста. Пептид взаимодействует аутокринно/паракринно со специфическими рецепторами к эндотелину [1, 2, 3]. Достигнут определенный прогресс в выяснении основных закономерностей, определяющих возможности формирования ремоделирования (РМ) при бронхиальной астме. Обнаружено, что при РМ происходит утолщение стенок бронхиальной стенки, развивается субэпителиальный фиброз, возрастает масса гладкомышечных элементов с явлениями выраженной гиперплазии, отмечается метаплазия слизистой оболочки с увеличением количества бокаловидных клеток [3, 4, 6], причем в этом процессе могут принимать участие интерлейкин ИЛ-9, плейотропный эффект которого несомненен в развитии астмы, а также некоторые факторы роста, вызывающие усиление васкуляризации дыхательных путей (ДП). Естественным итогом указанных изменений становятся нарушение деятельности ДП, ослабление эффективности лекарственных средств, применяемых при данном заболевании. В связи с этим очевидна необходимость выяснения закономерностей, определяющих развитие РМ, в том числе клеточных, а также оценки роли эндогенных биологически активных веществ в данных процессах [3, 5, 7].

Цель: выявить зависимость уровня плазменного эндотелина-1 от длительности и тяжести бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы исследования. Обследованы 60 детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в период обострения болезни. Диагноз поставлен в процессе клинико-функционального и лабораторного обследования детей в соответствии с критериями национальной программы по лечению бронхиальной астмы. Возраст в обследуемой группе составил от 6 до 16 лет. В процессе обследования дети были разделены на три группы в зависимости от длительности заболевания. В первую группу вошли дети, у которых астма была выявлена впервые, эти пациенты не получали базисной терапии. Вторая и третья группы включали в себя детей со сроком заболевания от 2 до 5 лет и от 6 до 10 лет. Пациенты получали терапию комбинированными препаратами в средних или высоких дозах кортикостероидов и пролонгированный бронхолитик: флутиказона пропионат/салметерол и будесонид/формотерол. Кроме того, обследована контрольная группа, состоящая из

30 условно здоровых детей соответствующего возраста. Плазменный эндотелин определяли иммунохимическим методом ИФА с использованием стандартной тест-системы Biomedica (Австрия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием электронных таблиц программы Statistica 6.0. Достоверными результаты считались при показателях $p < 0,05$ (табл.).

Результаты исследования. Выявлено, что у детей с впервые выявленной астмой до назначения базисной терапии показатель эндотелина был значительно превышен по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об активности эндотелия, гладкомышечных элементов и отсутствия лекарственного воздействия на бронхиальную стенку. В группах пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания, с длительностью астмы от 2 до 5 лет показатель плазменного эндотелина на фоне базисной терапии снижался, но оставался выше показателя контроля ($p < 0,001$). В группах со среднетяжелой и тяжелой астмой при длительности заболевания от 6 до 10 лет в динамике данный маркер также имел тенденцию к снижению, превышая показатель контрольной группы. Однако достоверных различий у показателей плазменного эндотелина в разных группах по тяжести заболевания не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица

Показатели плазменного ЭТ-1 при различной длительности и тяжести заболевания на фоне терапии

Длительность заболевания	Показатель ЭТ-1, фмоль/мл	
	Средняя тяжесть (n = 60)	Тяжелая степень (n = 60)
Впервые выявленные (не получавшие базисной терапии)	1,437 ± 0,1*	
2–5 лет	0,621 ± 0,4*	0,457 ± 0,4*
6–10 лет	0,844 ± 0,9*	0,541 ± 0,1*
Контрольная группа	0,281 ± 0,1	

Примечание: * – $p < 0,001$ – достоверность с группой контроля; $p > 0,05$ – достоверность между группами средней и тяжелой степени заболевания

Выводы.

1. Подтверждена роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе воспаления при астме у детей. На фоне базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами при различных степенях тяжести происходит снижение активности плазменного эндотелина, в отличие от детей, не получавших базисную терапию, у которых уровень данного маркера был значительно выше.

2. С увеличением длительности заболевания, несмотря на проводимую базисную терапию, сохраняются признаки эндотелиальной дисфункции, что потенцирует процесс хронического воспаления.

Список литературы

1. Бродская, Т. А. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Т. А. Бродская, В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер, Е. В. Моткина // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76–84.
2. Чучалин, А. Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / А. Г. Чучалин. – М : ИД «Атмосфера», 2008. – 160 с.
3. Фисенко, В. П. Ремоделирование при бронхиальной астме : принципы формирования и возможности фармакологического воздействия / В. П. Фисенко, Н. В. Чичкова // Врач. – 2006. – № 12. – С. 14–19.
4. Чучалин, А. Г. Пульмонология : клинические рекомендации / А. Г. Чучалин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 38 с.
5. Crivellatto, E. Involvement of mast cells in angiogenesis and chronic inflammation / E. Crivellatto, D. Ribatti // Current Drug Targets Inflammation Allergy. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 9–11.
6. Elias, J. Airway remodeling in asthma / J. Elias, Z. Zhu, G. Chupp // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 104. – P. 1001–1006.
7. Stirling, R. G. Severe asthma : definition and mechanisms / R. G., Stirling, K. F. Chung // Allergy. – 2001. – Vol. 56, № 9. – P. 825–840.

Стройкова Татьяна Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного 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.

Григанов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного 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.

Н.В. Коваленко

ПРОБЛЕМЫ РАННЕГО ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ АРИТМИЙ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Установлено, что нарушения параметров иммунной системы оказывают влияние на течение и осложнения у пациентов с Q-инфарктом миокарда. Оценены клинико-инструментальные показатели и клиническое течение инфаркта миокарда, результаты иммуноферментного анализа специфических иммуноглобулинов к вирусу простого герпеса и цитомегалии. У пациентов с Q-инфарктом миокарда, осложненным нарушениями ритма при иммуноферментном тестировании при значениях специфических иммуноглобулинов, превышающих их диагностически значимый результат для класса М в 0,86–1,75 раз и класса G – в 2,71–2,96 раз, возможно прогнозирование дебюта нарушения ритма в острый период Q-инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, антитела к α -интерферону, иммуноглобулины к герпесвирусам, аритмии сердца.

N.V. Kovalenko

THE IMMUNOLOGICAL PROBLEMS OF EARLY PREDICTION OF LIFE-THREATENING HEART ARRHYTHMIA IN PATIENTS WITH Q-MYOCARDIAL INFARCTION

It was established that the immune system disorders parameters influence the complications of patients with Q-myocardial infarction. It was evaluated the clinical and instrumental parameters and the clinical course of myocardial infarction, results of specific immunoglobulins to herpes simplex virus and cytomegalovirus. Patients with Q-myocardial infarction complicated with heart rhythm disturbances in enzyme immunoassay test for the values of specific immunoglobulins in excess of the diagnostically significant result for the Class M at 0,86–1,75 times and class G – 2,71–2,96 times that may forecasting debut violation of rhythm in the acute phase of Q-myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, antibodies to α -interferon, immunoglobulins to herpes virus, cardiac arrhythmia.

Введение. В последние годы в России отмечается тенденция к росту заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе от инфаркта миокарда. Только за 1 год от сердечно-сосудистых заболеваний в России умирает порядка 1,2–1,3 млн человек [5, 6]. За последние 20 лет резко увеличилось (в 3 раза) число повторных инфарктов, в 2–3 раза участились осложнения острого периода инфаркта миокарда (кардиогенный шок, сердечная недостаточность, разрывы и аневризмы сердца, фатальные аритмии), в 2,5 раза возросла летальность при них. Причем прослеживается тенденция к поражению все более молодого населения [1, 2, 3].

В настоящее время очень часто исследователи рассматривают состояние иммунного статуса пациента в течении различной патологии, в том числе при инфаркте миокарда [8, 9, 10]. В результате ряда исследований стало известно, что иммунная система играет важную роль в развитии такого сосудистого заболевания, как атеросклероз, и его возможные последствия [4, 7, 12].

Остается не до конца изученным вопрос изменения иммунного статуса при ишемической болезни сердца (ИБС), несмотря на то, что при данной патологии происходят явные нарушения в иммунной системе. Выявлено, что характер этих расстройств зависит от локализации и глубины поражения миокарда. Известно, что при ИБС, инфаркте миокарда повышается концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), уровень IgG, уровень В-клеток и снижается уровень IgM, Т-клеток. По современным представлениям в патогенезе атеросклероза и ИБС важное место принадлежит иммуновоспалительным реакциям [4].

В связи с тем, что у больных инфарктом миокарда обнаруживались антитела к герпесвирусам,

ученые высказывали предположения о возможной роли герпесвирусной инфекции в генезе коронарных заболеваний.

Вирус простого герпеса широко распространен в окружающей природе, характеризуется многолетней персистенцией в организме человека, возможностью бессимптомного течения вызванного им заболевания. Герпесвирусная инфекция может протекать бессимптомно при пожизненной персистенции вируса в клетках базального слоя эпидермиса или в задних рогах спинного мозга, при периодических обострениях заболевания и ремиссиях. При первичном и рецидивирующем герпесвирусном инфицировании наблюдается последовательный синтез специфических IgM, IgG.

Иммунодепрессия, выявленная на фоне крупноочагового инфаркта миокарда, способствует реактивации персистирующих герпесвирусов у вирусоносителей и лиц с латентно протекающей герпесвирусной инфекцией. Некоторые авторы, наблюдая корреляцию уровней IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) и уровней С-реактивного белка (СРБ) у больных с инфарктом миокарда, определили ЦМВ инфекцию как фактор риска возникновения инфаркта миокарда [1, 7]. В связи с этим возникла острая необходимость и техническая возможность для изучения новых механизмов развития нарушений ритма при инфаркте миокарда на клеточном и молекулярном уровне для изыскания новых методов и подходов к лечению инфаркта миокарда.

Аритмии сердца – одни из наиболее угрожающих осложнений Q-инфаркта миокарда, вызывающие нестабильность гемодинамики и увеличение летальности [8, 11, 14]. Огромное практическое значение имеет общепринятая клиничко-прогностическая классификация нарушений сердечного ритма и проводимости у больных инфарктом миокарда, по которой определены опасные для жизни аритмии: пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков, субнодальная полная атриовентрикулярная блокада и асистолия желудочков [3, 8, 13]. При устойчивой полиморфной желудочковой тахикардии, рефрактерной к медикаментам, проводят реваскуляризацию миокарда, введение β -блокаторов, кордарона, прямых антикоагулянтов. Если фибрилляция предсердий рецидивирует, то это свидетельствует о неблагоприятном прогнозе инфаркта миокарда. Нередко наблюдаются множественные нарушения ритма и проводимости. Обычно они очень нестабильны, хаотично сменяют друг друга, могут на короткое время (минуты, часы) исчезнуть, а затем иногда без видимой причины возникнуть вновь. Это создает чрезвычайно изменчивую, мозаичную картину сердечного ритма в остром периоде инфаркта миокарда [8].

Стандартные методы обследования позволяют установить форму аритмии уже при развившемся инфаркте миокарда, но не всегда позволяют прогнозировать возможность ее дебюта и клиническое течение. Несмотря на сходную локализацию и глубину поражения сердечной мышцы при Q-инфаркте миокарда, остается неясным развитие аритмий у одних пациентов и отсутствие возникновения нарушений ритма у других.

Цель: определить уровни содержания специфических иммуноглобулинов к герпесвирусам (вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу) и противовирусный α -иммунологический ответ у пациентов с Q-инфарктом миокарда.

Материалы и методы исследования. Диагноз Q-инфаркта миокарда был подтвержден данными клиничко-инструментальных и лабораторных методов исследования. Исследовали сыворотку крови 110 пациентов (76 мужчин, 34 женщин) с Q-инфарктом миокарда, осложненным нарушениями ритма (группа исследования) и с неосложненным течением инфаркта миокарда (группа сравнения). Контрольная группа: 20 здоровых доноров (11 мужчин, 9 женщин). Возраст обследованных составил $48 \pm 2,8$ лет. Срок наблюдения пациентов составил от 1 месяца до 6 лет.

В работе использованы физикальные, общеклинические, лабораторные, биохимические и инструментальные методы исследования, реализованные в соответствии с общепринятыми методиками. Дополнительно к стандартным методам обследования проведено специальное иммунологическое тестирование сывороток крови больных инфарктом миокарда с помощью твердофазного двухсайтового метода иммуноферментного анализа (ИФА). Сыворотки крови пациентов исследуемой группы и группы сравнения были получены на 1 и 10 сутки заболевания. Специальные исследования были проведены на базе иммунологической лаборатории ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского». Содержание антител к α -интерферону (АИФН) в сыворотке крови определялось с помощью набора реагентов для ИФА. Уровень антител к α -интерферону в сыворотке здоровых доноров не превышал 15 нг/мл, чувствительность анализа – 2 нг/мл.

Содержание IgM и IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа и цитомегаловирусу в сыворотке крови определялось двухсайтовым методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов фирмы

«DSL» (США). Результаты реакции трактовались как положительные при достижении диагностически значимого результата, полученного при расчете соотношения средней оптической плотности образца ($ОП_{\text{сред}}$) к Cutt-Off (оптической плотности контрольной сыворотки) при коэффициенте, равном для IgM 1,0–1,1, IgG – 1,1 и выше. Достоверными являются значения, которые укладываются в доверительный интервал коэффициента вариации не выше 15 %. Статистическую обработку выполняли с использованием метода двухвыборочного линейного корреляционного анализа с расчетом корреляционного коэффициента Пирсона, интегрированных пакетов статистической обработки информации Statgraphics (статграфик, 1990; Statistical graphics, 1993), Statistica for Windows V.6.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Всего с Q-инфарктом миокарда было обследовано 110 больных, из них с нарушением ритма – 78 человек (52 мужчин, 26 женщин) и без нарушения ритма – 32 пациента (24 мужчин, 8 женщин). Возникновение осложнений в острый период инфаркта миокарда наблюдалось в 70,9 % случаев.

Диагноз Q-инфаркта миокарда был подтвержден клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования. Первичный и повторный инфаркт миокарда диагностированы у 43 (55,1 %) и 35 (44,9 %) пациентов, соответственно. По данным ЭКГ исследования, передне-боковая локализация инфаркта миокарда выявлена у 46 (41,8 %) пациентов, переднее-перегородочная – у 27 (24,5 %) больных, нижняя – у 28 (25,4 %) обследованных, циркулярная – у 9 (8,1 %) пациентов.

Для прогностического поиска клинических критериев нарушений ритма при Q-инфаркте миокарда были оценены клиничко-anamnestические, инструментальные и лабораторные показатели. Опасные для жизни и прогностически серьезные нарушения ритма при остром Q-инфаркте миокарда встречались чаще у пациентов с указанием на периодически возникающие герпетические высыпания на слизистой оболочки гортани (у 58 из 110 пациентов).

Диагностика уровня антител к α -интерферону является важной для определения раннего дебюта иммунного дефицита, опережая истощение показателей Т-и В-лимфоцитов и даже цитокинов. При проведении специальных методов исследования определены уровни антител к α -интерфероновым антителам и уровни активности иммуноглобулинов класса М и G к вирусу простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ). При анализе результатов собственных исследований только у пациентов с Q-инфарктом миокарда, осложненным жизнеугрожаемыми аритмиями, определялись низкие уровни антител к α -интерферону ($0,028 \pm 0,002$ нг/мл), а у пациентов с благоприятным течением без развития аритмий уровни α -интерфероновых антител оставались в пределах нормальных значений или были недостоверно снижены. Это свидетельствует о том, что при нормальном функционировании иммунной системы даже в острую фазу инфаркта миокарда снижение содержания антител к α -интерферону не происходит, так как компенсаторно их продукция повышается до уровня необходимого для обеспечения нормального функционирования гуморального и клеточного иммунитета.

У исследуемых пациентов инфаркт миокарда осложнился развитием опасных для жизни аритмий (пароксизмальная желудочковая тахикардия – 46,1 % случаев, фибрилляция желудочков – 8,9 % наблюдений) и прогностически серьезных аритмий (синусовая тахикардия с ЧСС более 110 в 1 мин – 15,4 % случаев, синусовая брадикардия с ЧСС менее 50 в 1 мин – 10,2 % эпизодов, частые предсердные экстрасистолы – 7,6 % наблюдений, частые групповые, политопные, ранние желудочковые экстрасистолы – 8,9 % случаев, и трепетание предсердий – 2,5 % наблюдений).

Установлена тесная корреляционная зависимость по типу обратной связи между уровнем АИФН и частотой сердечных сокращений ($p = 0,001$).

Учитывая высокую распространенность герпесвирусной инфекции, ее активацию на фоне сниженного иммунитета, предположили, что у пациентов с персистирующей инфекцией с острым инфарктом миокарда возможно ее рецидивирование и усиление проявлений вторичного иммунодефицита. Были проведены дополнительные исследования, протестирована сыворотка крови тяжелых больных с инфарктом миокарда, осложненного наличием жизнеугрожающих аритмий сердца, определены уровни иммуноглобулинов IgM и IgG к ВПГ и ЦМВ.

Установлено, что острый период инфаркта миокарда с нарушениями ритма характеризуется более высокими уровнями содержания всех специфических иммуноглобулинов. Достоверное превышение уровней IgM к ВПГ относительно группы сравнения позволяет считать их маркерами дебюта нарушений ритма при инфаркте миокарда. Установление прямой средней корреляции между уровнем содержания IgM к ВПГ и дебютом нарушений ритма («опасных для жизни» и «прогностически серьезных») при остром инфаркте миокарда указывает на то, что при суперинфицировании антигенами герпесвирусов в течение острого периода инфаркта миокарда есть вероятность развития жизнеугрожающих аритмий. В сыворотке крови у пациентов с инфарктом миокарда группы исследования уров-

ни IgG к ВПГ и ЦМВ на первые сутки исследования не отличались достоверно от показателей группы сравнения.

На 10 сутки обследования у пациентов в группе исследования были определены уровни IgG к ВПГ и ЦМВ, в 1,5 раза превышающие уровни IgG к ВПГ и ЦМВ группы сравнения. Таким образом, при значениях специфических иммуноглобулинов, превышающих диагностически значимый результат для класса IgM в 0,10–0,20 раза и их превышении для IgG в 0,73–2,09 раза, прогнозируют течение инфаркта миокарда без нарушений ритма; а при значениях специфических иммуноглобулинов, превышающих диагностически значимый результат для класса IgM – в 0,86–1,75 раз и класса IgG в 2,71–2,96 раза, прогнозируют дебют опасных для жизни и прогностически серьезных нарушений ритма у пациентов в острый период инфаркта миокарда.

Имуноферментное тестирование специфических иммуноглобулинов к цитомегаловирусу может служить дополнительным критерием в прогнозировании дебюта нарушений ритма при Q-инфаркте миокарда.

Выводы.

1. Полученные результаты дают возможность определить клинико-диагностические особенности изменения уровней специфических антител к герпесвирусам в прогнозировании дебюта нарушений ритма в острый период Q-инфаркта миокарда. Стандартные методы лабораторной и инструментальной диагностики имеют ограниченные возможности в прогнозировании характера клинического течения инфаркта миокарда.

2. Высокой информативностью и специфичностью (100 %) отличается предложенный метод иммуноферментного анализа специфических иммуноглобулинов к ЦМВ. Иммуноферментное тестирование при значениях специфических к ЦМВ иммуноглобулинов, превышающих их диагностически значимый результат для класса М – в 0,86–1,75 раз и класса G в 2,71–2,96 раза, демонстрирует возможность прогнозирования дебюта нарушения ритма в острый период Q-инфаркта миокарда.

3. Использование в клинической практике иммуноферментного определения изменения уровней специфических иммуноглобулинов к герпесвирусам (ВПГ₁₊₂, ЦМВ) позволит своевременно провести профилактические мероприятия по реактивации цитомегаловирусной инфекции в острый период Q-инфаркта миокарда, изменит подход к стандартной терапии, улучшит результаты его клинического течения и исхода заболевания.

4. Для практического здравоохранения в качестве дополнительного критерия прогнозирования дебюта нарушений ритма может быть предложено иммуноферментное определение специфических антител (IgM, IgG) к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу.

Список литературы

1. Аникин, В. В. Показатели иммунной системы у больных с нарушениями сердечного ритма / В. В. Аникин, М. Н. Калинин, Ю. Л. Вороная // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 6. – С. 4–6.
2. Бокерия, Л. А. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца / Л. А. Бокерия, Б. Г. Алекаян, А. Коломбо, Ю.И. Бузиашвили. – М. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2002. – 417 с.
3. Бокерия, Л. А. Лекции по кардиологии / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова. – М. : Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001. – 91 с.
4. Караулов, А. В. Клиническая иммунология / А. В. Караулов. – М. : Медицинское информационное агентство, 1999. – 320 с.
5. Караулов, А. В. Растворимые изоформы рецептора интерферона I типа и антиинтерфероновые антитела как регуляторы действия экзогенного и эндогенного интерферона / А. В. Караулов, Е. О. Рубальский, С. С. Афанасьев // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 4. – С. 240–243.
6. Касимова, Н. Б. Клиническая иммунология / Н. Б. Касимова, Х. М. Галимзянов. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2012. – 97 с.
7. Крылов, А. А. Роль персистентной инфекции герпесвирусом Эпштейна-Барр в этиологии атеросклероза и его осложнений / А. А. Крылов, Р. А. Купчинский // Кардиология. – 1991. – Т. 31, № 7. – С. 74–77.
8. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – СПб. : Фолиант, 2004. – 571 с.
9. Никулин, Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 376 с.

10. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – М.-Витебск : Юпоком Инфо Мед., 1996. – 281 с.
11. Bassan, R. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department / R. Bassan, L. Pimenta, M. Scofano et al. // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
12. Borer, A. Impact of active monitoring of infection control practices on deep sternal infection after open-heart surgery / A. Borer, J. Gilad, N. Meydan // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, № 2. – P. 515–520.
13. Koide, Y. Usefulness of QT dispersion immediately after exercise as an indicator of coronary stenosis independent of gender or exercise-induced ST-segment depression / Y. Koide, M. Yotsukura, H. Yoshino, K. Ishikawa // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86, № 12. – P. 1312–1317.
14. Steg, P. G. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar et al. // *Eur. Heart.* – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2569–2619.

Коваленко Наталья Владимировна, аспирант кафедры микробиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.:(8512) 36-42-61, e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

УДК 616.314.18-002.4-084

© А.З. Исамулаева, А.В. Спицына, Ф.В. Орлов, С.З. Шатуева, А.И. Исамулаева, 2013

А.З. Исамулаева¹, А.В. Спицына¹, Ф.В. Орлов², С.З. Шатуева³, А.И. Исамулаева¹

ОСНОВНЫЕ ПРИОРИТЕТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова», г. Астрахань

³ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 8 имени Н.И. Пирогова», г. Астрахань

Освещены основные приоритеты оптимизации оказания лечебно-профилактической помощи больным с заболеваниями пародонта. Приведены основные цели и задачи поддерживающей терапии и алгоритм их активирования в лечении пациентов с заболеваниями пародонта. Прослежены тенденции менеджмента врача-стоматолога в сфере оказания лечебно-профилактической помощи, а также повышения эффективности системы качества предупредительной, профилактической и персонализированной медицины в области лечения заболеваний пародонта.

Ключевые слова: персонализированная медицина, заболевания пародонта, пародонтологическая помощь, оптимизация лечебно-профилактических мероприятий.

A.Z. Isamulaeva, A.V. Spitsina, F.V. Orlov, S.Z. Shatueva, A.I. Isamulaeva

THE MAIN ADVANTAGES IN OPTIMIZATION OF CURATIVE-PROPHYLACTIC AID TO PATIENTS WITH PARADONTITIS

The main advantages in optimization of curative-prophylactic aid in case of paradontitis are represented. The aims and tasks of supportive therapy and algorithym of activation in treatment are proved. Step-by-step tendencies of management in doctor's work taking into consideration the paradontitis are given curative-prophylactic aid, effectiveness of qualitative system, prophylactic and personalized medicine.

Key words: personalized medicine, paradontitis, paradontal aid, optimization of curative-prophylactic measures.

Здоровье населения, а, значит, и каждого гражданина очень важно для благополучия страны и поэтому является государственным делом. Степень участия государства в охране здоровья может значительно варьировать. Традиционно государство требует страхования на случай болезни и организует больничные кассы для оплаты работы врача, оказавшего медицинскую услугу пациенту. Государство может содействовать улучшению коллективного здоровья целенаправленным формированием перечня услуг в страховом перечне, включая один и исключая другие. Для оптимизации оказания лечебно-профилактической помощи больным с заболеваниями пародонта в страховой перечень необходимо включать профилактические мероприятия, которые должны проводиться в большем, чем ранее объеме и нести экономическую пользу для общества. В стоматологии, несмотря на наличие огромных возможностей для поддержки профилактики, государство делает основной упор на терапевтическую помощь, то есть на ликвидацию существующих проблем [7, 11]. Среди актуальных проблем современной стоматологии заболевания пародонта занимают одно из ведущих мест. По данным литературы, распространенность гингивита и пародонтита в различных регионах земного шара достигает 98–100 %, значительно превалируя над другими воспалительными формами заболевания. Знания, накопленные в течение последних лет, позволяют во многом рационально объяснить механизмы поражения пародонта [3, 5].

Основными приоритетами оптимизации лечебно-профилактической помощи больным с заболеваниями пародонта является профилактика и поддерживающая терапия. В основу положены клинические исследования, которые свидетельствуют о том, что при регулярной и частой (каждые 2–3 месяца) профилактике, проводимой гигиенистом, новые очаги кариеса практически не появляются, а состояние тканей пародонта не нарушается. Эти клинические исследования подтверждают профилак-

тическую значимость повторных вызовов пациента. Такие исследования заключаются в оценке отдаленных результатов пародонтологического лечения и зависят не столько от активных (первой и второй) фаз лечения, сколько от тщательного наблюдения за процессом заживления и проведения поддерживающей терапии [2, 10]. Основные цели и задачи поддерживающей терапии заключаются в наблюдении за состоянием полости рта (в том числе онкологическая настороженность, коррекция жевательной, речевой и эстетической функций, предотвращение инфекционных заболеваний (гингивита и пародонтита), купирование повторного инфицирования остаточных карманов (после лечения пародонтита), профилактика кариеса и заболеваний твердых тканей зубов). Для достижения поставленных целей и задач выработан существующий алгоритм действия: повторные осмотры и обследования, мотивирование и информирование пациента, вторичное обучение гигиене полости рта, рассказ о новых гигиенических возможностях, снятие наддесневых зубных отложений, обработка карманов и поддесневых поверхностей в участках с признаками активности, нанесение препаратов фтора [2, 6, 7].

Профилактика в интерактивном обществе способствует выявлению лиц молодого возраста без заболеваний твердых тканей зубов и пародонта, но проблемы, связанные с персонализированной профилактической медициной, пока существуют. Вследствие этого профессиональный статус стоматолога должен быть инновационно ориентирован на управление здоровьем пациентов и включать в себя взаимодействие необходимых лечебно-профилактических мероприятий с адекватной интенсивностью медицинской помощи и сотрудничеством с врачами других специальностей [4].

Предупредительная диагностика рассматривается как надежная система навигации для целевых профилактических мероприятий и последующего развития индивидуальных подходов к лечению заболеваний пародонта, улучшая качество стоматологической помощи и увеличивая продолжительность интактного пародонта пациентов с естественными зубами [1, 2].

Система здравоохранения сосредотачивает свою деятельность в сфере проектов на профилактике стоматологических заболеваний у детей, но для снижения общего уровня рисков заболеваний пародонта необходимо принимать во внимание и возрастной ценз пожилых людей. Учитывая возрастные ограничения в адресной мотивации пожилых пациентов и в их мобильности лечебно-профилактические мероприятия рекомендуется проводить по месту жительства, тем самым оптимизируя специфику пародонтологической помощи [1, 8, 9].

В программах модернизации здравоохранения совершенствуется и обновляется система сохранения орального здоровья населения, позволяющая повысить доступность специализированной лечебно-профилактической помощи пациентам с заболеваниями пародонта и ее качество за счет внедрения современного лабораторно-диагностического оборудования, повышения квалификации персонала, что отразится на показателях заболеваемости пародонта и эффективности оказания лечебно-профилактической помощи.

Список литературы

1. Бутова, В. Г. Экспертиза качества стоматологической помощи / В. Г. Бутова, В. Л. Ковальский. – М. : СТBOOK, 2005. – 192 с.
2. Вольф, Г. Ф. Пародонтология / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак; пер. с нем.; под ред. проф. Г. М. Барера. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 548 с.
3. Грудянов, А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 336 с.
4. Кузьмина, Э. М. Ситуационный анализ стоматологической заболеваемости как основа планирования программ профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. М. Кузьмина. – М., 1995. – 46 с.
5. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э. М. Кузьмина. – М. : МГМСУ, 2009. – 228 с.
6. Максимовский, Ю. М. Пародонтология. Современное состояние. Вопросы и направления научных разработок / Ю. М. Максимовский, А. И. Грудяков, Л. А. Дмитриева // Стоматология. – 1999. – № 1. – С. 31–39.
7. Руле, Ж.-Ф. Профессиональная профилактика в практике стоматолога : атлас по стоматологии / Ж.-Ф. Руле, С. Циммер; пер. с нем.; под общ. ред. С. Б. Улитовского, С. Т. Пыркова. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. – 368 с.
8. Сырцова, Л. Е. Основы управления в здравоохранении и менеджмент / Л. Е. Сырцова, Н. Н. Костродымов и др. // Экономика и инновационные процессы в здравоохранении : учеб. пос. / под ред. В. З. Кучеренко. – М. : Медицина, 1994. – С. 140–169.

9. Юрьев, В. К. Здоровье населения и методы его изучения : учеб. пос. / В. К. Юрьев; под ред. В. К. Юрьева. – СПб. : ПИМИ, 1993. – 192 с.

10. Leung, W. K. Tooth loss in treated periodontitis patients responsible for their supportive care arrangements / W. K. Leung, D. K. Ng, L. Jin, E. F. Corbet // Journal Of Clinical Periodontology. – 2006. – Vol. 33, № 4. – P. 265–275.

11. Socransky, S. S. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease / S. S. Socransky, C. Smith, A. D. Haffajee // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 260–268.

Исамулаева Альфия Зинулгабделовна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой 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.

Спицына Анна Викторовна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-стоматолог общей практики, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Орлов Федор Викторович, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: (8512) 45-91-45, e-mail: astra-gkb3.ru.

Шатуева Сара Зинулгабделовна, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 8 им. Н.И. Пирогова», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Красная Набережная, д. 21, тел.: (8512) 51-57-20, e-mail: gbuz-gp8@mail.ru.

Исамулаева Аида Ибрагимовна, студентка I курса стоматологического 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 616.441(574.1)

© Х.И. Кудабаетова, Е.Ш. Базаргалиев, Г.К. Кошмаганбетова, 2013

Х.И. Кудабаетова, Е.Ш. Базаргалиев, Г.К. Кошмаганбетова

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Актобе

Проведен анализ заболеваемости тиреоидной патологией в областях Западного региона Республики Казахстан с 2008 по 2012 годы. В Актобинской, Западно-Казахстанской и Атырауской областях отмечается прирост первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы, в том числе тиреоидной патологией. Наиболее неблагоприятная обстановка сложилась в Атырауской области, где в последние 5 лет отмечен наибольший прирост случаев гипотиреоза среди детей.

Ключевые слова: *первичная заболеваемость, Западный Казахстан, эндокринные заболевания, тиреоидная патология, гипотиреоз, тиреотоксикоз, дети, взрослые.*

Kh.I. Kudabaeva, E.Sh. Bazargaliev, G.K. Koshmaganbetova

THE ANALYSIS OF PATHOLOGY INCIDENCE WITH THYROID GLAND IN THE WESTERN REGION OF THE KAZAKHSTAN REPUBLIC

The analysis of incidence with thyroid pathology in the areas of the Western region of the Kazakhstan Republic in the period of 2008–2012 was carried out. In Aktyub, West Kazakhstan, Atyrau areas the growth of primary incidence of diseases of endocrine system, including thyroid pathology was noted. The most unsuccessful situation developed in Atyrau area where the greatest growth of cases of hypothyroidism among children during the last 5 years was noted.

Key words: *primary incidence, the Western Kazakhstan, endocrine diseases, thyroid diseases, hypothyroidism, thyrotoxicosis, children, adults.*

Введение. В настоящее время заболевания щитовидной железы являются одними из самых распространенных в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди эндокринных нарушений заболевания щитовидной железы занимают второе место после сахарного диабета. Более 740 млн человек в мире имеют эндемический зоб или страдают другими заболеваниями щитовидной железы, 2 млрд человек сталкиваются с риском развития йододефицитных заболеваний. Йодный дефицит ведет к снижению интеллектуального и профессионального потенциала наций, вызывает нарушение репродуктивной функции, отрицательно сказывается на физическом развитии детей, способствует развитию диффузных и узловых форм зоба [6, 12].

Высокая частота заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) объясняется многими причинами, в основном широким распространением йододефицитных состояний, генетической предрасположенностью, высокими техногенными нагрузками, нарушением структуры питания и социальными факторами [1, 2, 8].

Наличие эндемического зоба у детей и взрослых значительно повышает риск развития хронических соматических заболеваний [11], в условиях же избыточности йода повышается риск йодиндуцированных заболеваний щитовидной железы [7, 9].

Как известно, в Западном регионе Республики Казахстан сформировалась антропогенная провинция по загрязнению почвы и воды хромом, бором, фтором [3, 4]. По мнению ряда авторов, одной из причин вторичной йодной недостаточности является ухудшение экологической обстановки и воздействие различных выбросов на функцию щитовидной железы. Установлена связь развития эндемического зоба с повышением в окружающей среде ксенобиотиков технического происхождения [5, 10]. Зобной эндемии при высокой техногенной нагрузке присущи специфические черты: более высокая распространенность зоба, более выраженная частота аутоиммунного тиреоидита и узлового зоба, субклинического и клинического гипотиреоза. Таким образом, патологию щитовидной железы человека можно рассматривать как маркер экологического неблагополучия.

Цель: провести анализ заболеваемости тиреоидной патологией в областях Западного региона Республики Казахстан с 2008 по 2012 годы.

Материалы и методы исследования. Использованы данные сектора статистики Республиканского центра развития здравоохранения по Актюбинской, Западно-Казахстанской и Атырауской областей, проведен анализ имеющихся доступных статистических данных по эндокринной патологии за период 2008–2012 гг.

Результаты исследования и их обсуждение. Данные первичной заболеваемости по рубрике «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (E00-E90 по шифру МКБ) у взрослых представлены на рисунке 1.

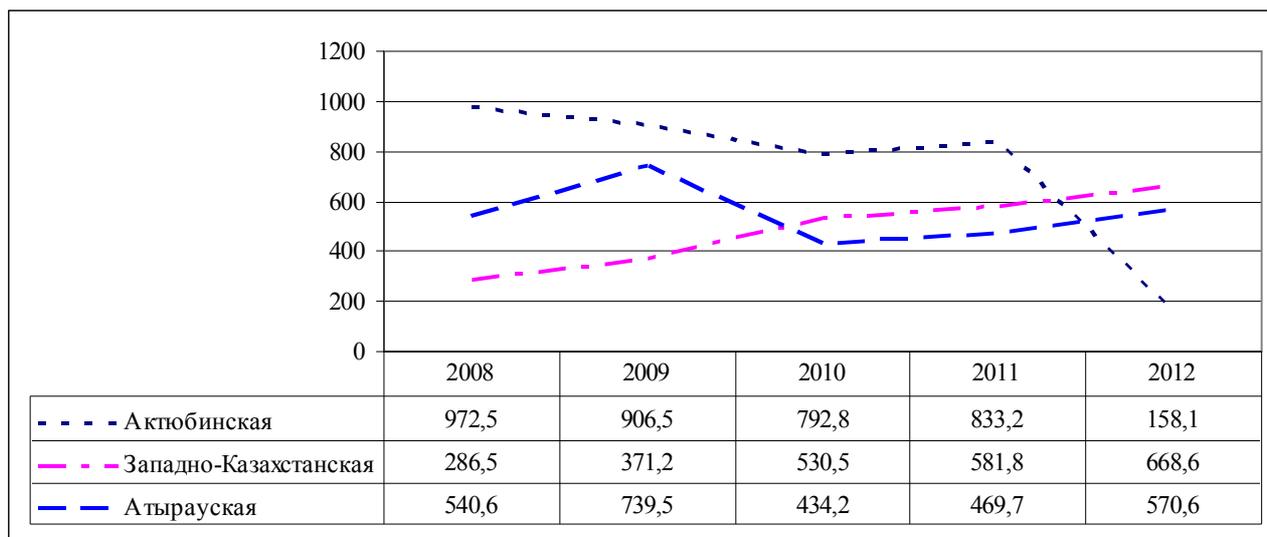


Рис. 1. Динамика первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ у взрослых (на 100 тыс. населения)

Из всех болезней эндокринного характера у взрослых во всех трех областях традиционно первое место занимает сахарный диабет 1 и 2 типа. Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз и тиреотоксикоз) занимают 2 место, ожирение – 3 место. Среди детей, имеющих заболевания из рубрики «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ», ведущее место отведено рахиту, затем ожирению, на третьем месте стоят заболевания щитовидной железы. В большинстве областей Западного Казахстана в последние 5 лет отмечается рост первичной заболеваемости эндокринной патологией.

По данным формы № 12, из всех заболеваний щитовидной железы ведется учет только по двум заболеваниям: гипотиреоз и тиреотоксикоз. На рисунке 2 представлены данные, отражающие динамику первичной заболеваемости тиреоидной патологией у взрослого населения.

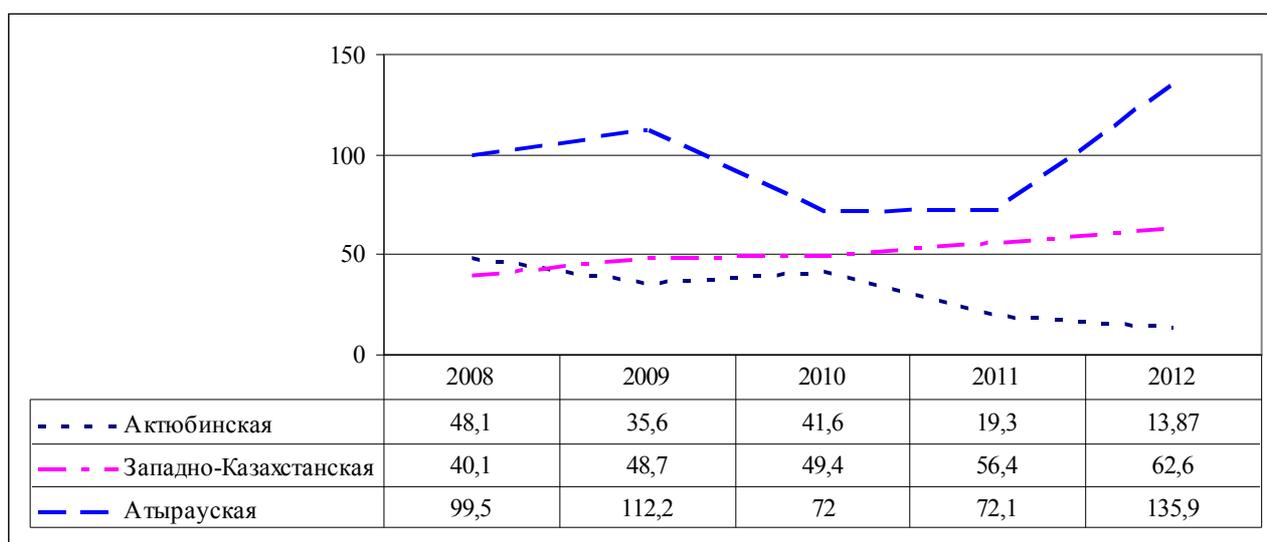


Рис. 2. Динамика первичной заболеваемости тиреоидной патологией у взрослых (на 100 тыс. населения)

Анализ заболеваемости у детей и подростков показал, что сохраняются те же тенденции, как и при заболеваемости у взрослых. На рисунке 3 представлены данные по заболеваемости болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ у детей и подростков. На рисунке 4 отображены данные по заболеваемости тиреоидной патологией у детей.

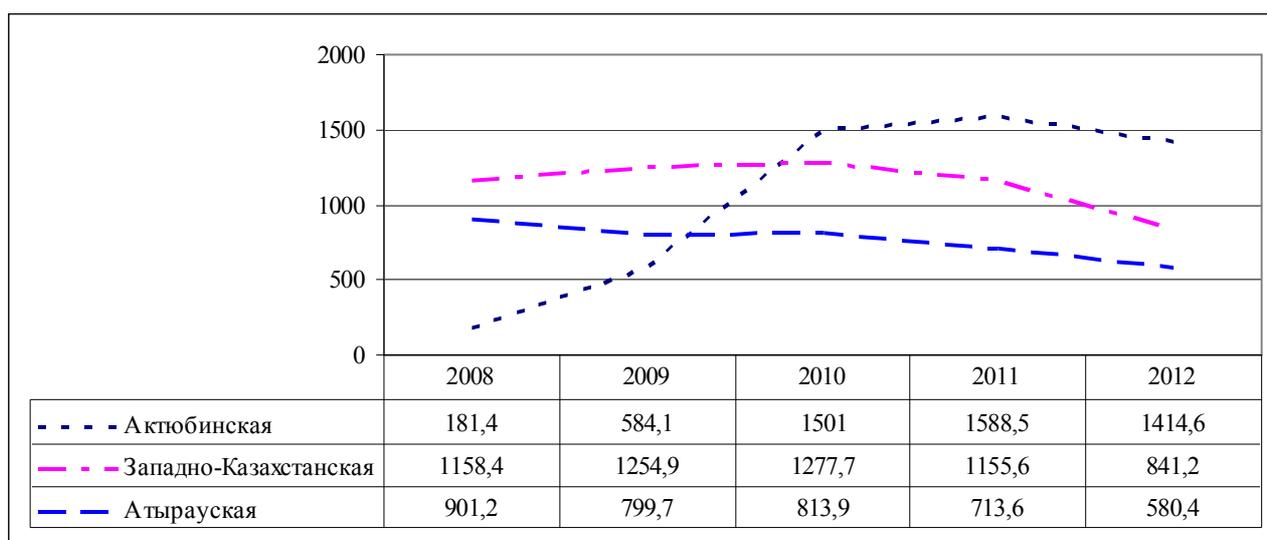


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ у детей (на 100 тыс. населения)

По данным формы № 12, в рубрику «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (E00-E90 по шифру МКБ) у детей входят такие заболевания, как рахит, фенилкетонурия. Снижение заболеваемости во всех областях по данной рубрике среди детей в основном обусловлено уменьшением частоты рахита.

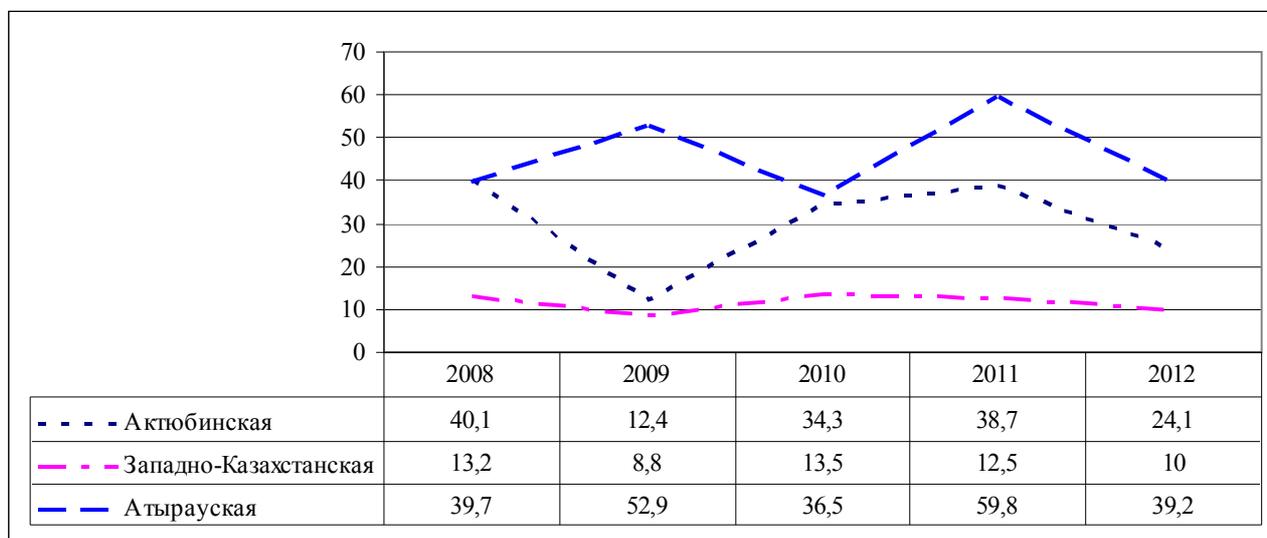


Рис. 4. Динамика первичной заболеваемости тиреоидной патологией у детей (на 100 тыс. населения)

Был вычислен прирост тиреоидной патологии у детей и взрослых в процентах. Темпы прироста первичной заболеваемости за последние 5 лет представлены в таблице. Анализ динамического ряда распространенности заболеваний щитовидной железы среди детей и взрослых за период с 2008 по 2012 гг. показал неуклонный рост гипотиреоза и тиреотоксикоза в Западно-Казахстанской и Атырауской областях.

Таблица

Прирост первичной заболеваемости тиреоидной патологией за период 2008–2012 гг.

Патология	Актыубинская область			Западно-Казахстанская область			Атырауская область		
	Годы		Прирост, %	Годы		Прирост, %	Годы		Прирост, %
	2008	2012		2008	2012		2008	2012	
Гипотиреоз взрослых	17,1	13,3	-23,9	13,4	29	116,4	26,2	59,5	128,8
Тиреотоксикоз взрослых	31,0	26,9	-13,2	26,7	33,6	37,5	73,3	76,4	4,2
Гипотиреоз у детей	21,5	12,3	-42,8	8,8	9,3	5,7	2,8	16,2	478,6
Тиреотоксикоз у детей	18,6	11,8	-36,6	4,4	0,7	-628,5	36,9	23,0	-37,7

Гипотиреоз – наиболее распространенная форма функциональных нарушений щитовидной железы, он напрямую связан с йоддефицитными состояниями. Динамика первичной заболеваемости гипотиреозом по областям представлена на рисунке 5.

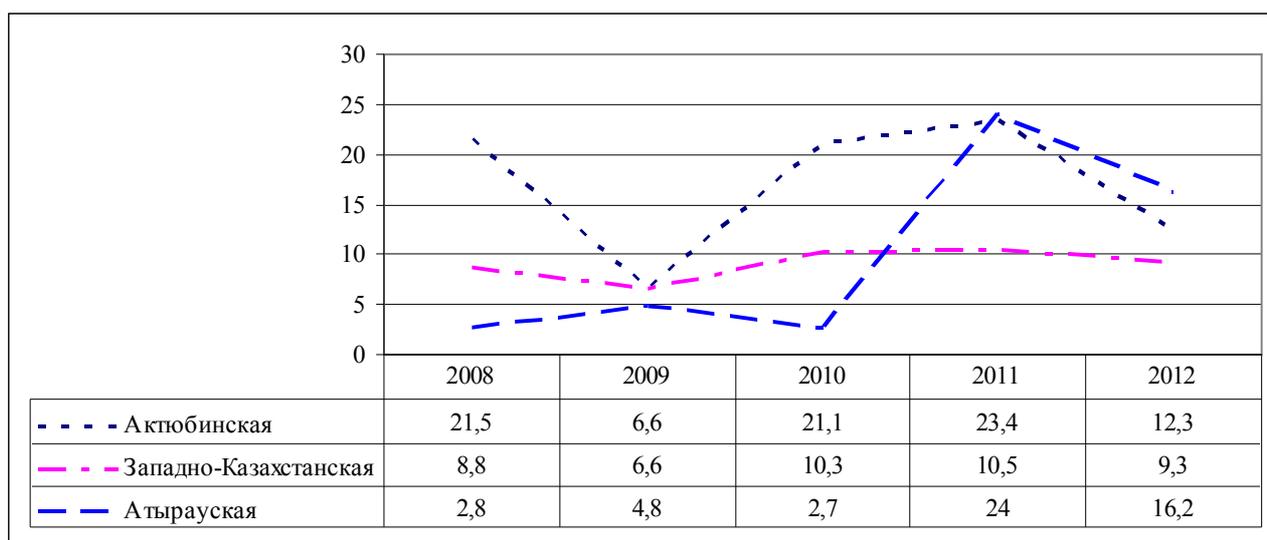


Рис. 5. Динамика первичной заболеваемости гипотиреозом у детей (на 100 тыс. населения)

Проведенный анализ заболеваемости тиреоидной патологией в областях Западного региона Республики Казахстан с 2008–2012 годы показал, что в Актобинской, Западно-Казахстанской и Атырауской областях отмечается прирост первичной заболеваемости болезнями эндокринной системы, в том числе тиреоидной патологией. Наиболее неблагоприятная обстановка сложилась в Атырауской области, где в последние 5 лет отмечается наибольший прирост случаев гипотиреоза среди детей.

Выводы. Несмотря на проводимую йодопрофилактику на государственном уровне отмечается неуклонный рост заболеваний щитовидной железы у детей и взрослых в Западном регионе Республики Казахстан.

Список литературы

1. Абрамова, Н. А. Зобогенные вещества и факторы / Н. А. Абрамова, В. В. Фадеев, Г. А. Герасимов и др. // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2006. – № 1. – С. 10–28.
2. Галкина, Н. В. Генетические факторы в развитии эутиреоидного зоба / Н. В. Галкина, Е. А. Трошина, Н. В. Мазурина // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2008. – № 3. – С. 36–43.
3. Жумалина, А. К. Эндокринные аспекты низкорослости детей, проживающих в хромдобывающем регионе / А. К. Жумалина // Актуальные проблемы современной теоретической, клинической медицины и медицинского образования : мат-лы республиканской научно-практической конференции с международным участием (г. Актобе, 28–29 апреля 2007 г.) / под ред. д-ра мед. наук, проф. С. Ф. Беркимбаева. – Актобе : РИЦ ЗКГМУ им. Марата Оспанова, 2007. – С. 35–36.
4. Мамырбаев, А. А. Современные проблемы развития медицины окружающей среды в Республике Казахстан / А. А. Мамырбаев, Б. В. Засорин // Нефть и здоровье : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции, посвященная 75-летию Башкирской нефти (г. Уфа, 22–23 мая 2007 г.). – Уфа : Мир печати, 2007. – С. 131–135.
5. Орлинская, Н. В. Морфоэкологическое исследование патологии щитовидной железы у жителей Нижегородской области : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. В. Орлинская. – СПб., 2009. – 39 с.
6. Andersson, M. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade / M. Andersson, V. Karumbunathan, M. B. Zimmermann // J. Nutr. – 2012. – Vol. 142, № 4. – P. 744–750.
7. Bauer, M. Gender differences in thyroid system function : relevance to bipolar disorder and its treatment / M. Bauer, T. Glenn, M. Pilhatsch, A. Pfennig, P. C. Whybrow // Bipolar Disord. – 2013. – Nov 19. doi: 10.1111/bdi.12150. [Epub ahead of print].
8. Goldner, W. S. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the agricultural health study / W. S. Goldner, D. P. Sandler, F. Yu, V. Shostrom, J. A. Hoppin, F. Kamel, T. D. LeVan // J. Occup. Environ. Med. – 2013. – Vol. 55, № 10. – P. 1171–1178. doi: 10.1097/JOM.0b013e31829b290b.

9. Leung, A. M. Iodine-induced thyroid dysfunction / A. M. Leung, L. E. Braverman // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 414–419. doi: 10.1097/MED.0b013e3283565bb2.
10. Savchenko, O. V. Lead, cadmium, manganese, cobalt, zinc and copper levels in whole blood of urban teenagers with non-toxic diffuse goiter / O. V. Savchenko, P. A. Toupeleev // Int. J. Environ. Health Res. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 51–59. doi: 10.1080/09603123.2011.588324. Epub 2011 Jun 9.
11. Shen, Z. Helicobacter pylori Infection Is Associated with the Presence of Thyroid Nodules in the Euthyroid Population / Z. Shen, Y. Qin, Y. Liu, Y. Lu, S. Munker, L. Chen, C. Yu, P. Chen, Y. Li // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 11 : e80042. doi: 10.1371/journal.pone.0080042.
12. WHO, UNICEF and ICCIDD, Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A guide for programme managers, Third edition (updated 1st September 2008) Publication date : 2007, P. 98.

Кудабаева Хатима Ильясовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел.: 8-777-618-64-51, e-mail: hatima_aktobe@mail.ru.

Базаргалиев Ерлан Шаймерденович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел.: 8-705-769-50-90, e-mail: Erlan73@inbox.ru.

Кошмаганбетова Гульбакит Куанышкалиевна, докторант PhD кафедры внутренних болезней № 1, РГКП «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68, тел.: 8-701-450-12-89, e-mail: Gulbakit66@mail.ru.

УДК 618.14-006.6-07(470.46)

© А.С. Нимгирова, А.Г. Сердюков, В.Г. Сердюков, А.А. Молдавская, 2013

А.С. Нимгирова, А.Г. Сердюков, В.Г. Сердюков, А.А. Молдавская

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ РАКА ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Представлен ретроспективный анализ (2002–2011 гг.) качества диагностики больных раком шейки и тела матки в Астраханской области. На основании анализа данных официальной государственной статистики онкологических учреждений установлено снижение ранней выявляемости рака шейки и тела матки и рост запущенности в области, городе Астрахани и районах области. Среди жительниц города отмечается рост годичной летальности при раке тела матки, а среди сельских жительниц – при раке шейки матки. Врачам всех специальностей необходимо помнить об онкологической настороженности и своевременно направлять пациентов к специалистам для ранней диагностики.

***Ключевые слова:** злокачественные новообразования, женская репродуктивная система, показатели качества диагностики.*

A.S. Nimgirova, A.G. Serdyukov, V.G. Serdyukov, A.A. Moldavskaya

THE ANALYSIS OF THE QUALITY OF THE DIAGNOSIS OF CANCER OF THE BODY AND CERVIX IN THE ASTRAKHAN REGION

The analysis of the quality of the diagnosis of patients with cervical and uterine acid in the Astrakhanian region is presented in retrospective way during 2002–2011 years. The analysis of data of the official government statistics of oncological institutions showed the decrease of early detection of cancer of the cervix and uterus and growth-of neglected cases in the region of Astrakhan and its districts. Among women in the city the growth of annual mortality because of cancer of the uterine body, and among rural women – cervical cancer. The physicians of all specialties

should be aware of oncological alertness and promptly refer patients to specialists for early diagnostics.

Key words: cancer, female reproductive system, the indicators of diagnostic quality.

Введение. Злокачественные новообразования во многих странах мира являются одной из основных причин смерти населения. По своей частоте и распространенности они занимают второе место в общей структуре заболеваемости, инвалидности и смертности, уступая лишь болезням системы кровообращения [1, 6]. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируется более 400 тысяч новых случаев злокачественных новообразований и более 250 тысяч смертей от них [5]. Несмотря на то, что визуальная локализация имеет свои явные успехи и осуществима в условиях амбулаторно-поликлинической сети, ее своевременность остается неудовлетворительной [4]. Существующие в настоящее время программы скрининга злокачественных опухолей малоэффективны. Реальные возможности диагностики не всегда соответствуют имеющейся потребности [2]. Все это является предпосылкой к проведению всесторонней оценки и анализа качества оказываемой помощи женщинам, страдающим злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (ЗНОЖРС).

Цель: изучить показатели качества диагностики рака шейки (РШМ) и тела матки (РТМ) в Астраханской области (АО).

Материал и методы исследования. Источниками для исследования стали данные из отчетной формы № 35 «Сведения о больных со злокачественными новообразованиями за 2002–2011 гг.» Министерства здравоохранения Астраханской области, данные Госкомстата России о среднегодовой численности женского населения Астраханской области за 2002–2011 гг. [3]. По общепринятым методам санитарной статистики вычислены экстенсивные, интенсивные, средние многолетние показатели (СМП), средняя ошибка, критерий достоверности Стьюдента (t) и среднегодовые темпы прироста/убыли.

Результаты исследования и их обсуждение.

Рак шейки матки. В АО в 2011 г. доля выявленных больных с РШМ на профилактических медицинских осмотрах составила 61,54 %, что в 2 раза превышает общероссийское значение (29,80 %). В городе, районах и области в целом отмечается рост скользящей средней данного показателя. Прирост в 2011 г. по отношению к 2002 г. в области равен 80,51 %, в городе – 125,57 %, в сельских районах – 71,26 %. СМП по области составил $28,33 \pm 4,61$ %; в районах области – $33,33 \pm 5,45$ %, в г. Астрахани – $23,27 \pm 4,21$ %. Так как данная нозология относится к визуальным локализациям, это свидетельствует о недостаточном объеме профилактических и скрининговых мероприятий на территории области и о низкой онкологической настороженности врачей общей сети, плохой работе онкологических кабинетов поликлиник.

Доля морфологически верифицированных диагнозов РШМ в АО, г. Астрахани и районах области в период с 2002 по 2011 гг. остается стабильной. СМП в г. Астрахани составил $98,07 \pm 1,02$ %, в сельских районах – $99,61 \pm 0,31$ %.

Анализ распределения больных РШМ по стадиям показал, что в 2011 г. удельный вес выявленных больных на I и II стадиях в АО составил 62,31 %, это выше, чем в г. Астрахани (60,27 %) и по РФ (62,00 %), но ниже, чем в сельских районах (64,91 %). Групповая средняя показателя уменьшилась в области на 15,64 %, в городе – на 15,17 % и сельских районах – на 14,59 %, то есть ухудшается ранняя диагностика РШМ, которая возможна с помощью простейших методов обследования – осмотра и пальпации. В г. Астрахани и сельских районах СМП приближены друг к другу ($71,34 \pm 2,4$ % и $71,63 \pm 1,91$ %, соответственно).

В 2011 г. в АО каждая третья выявленная больная не подлежала радикальному лечению, а удельный вес больных РШМ, выявленных уже при наличии метастазов, составил 7,69 %. Групповая средняя доли больных с III стадией РШМ в течение исследуемого периода растет, в 2010 г. по сравнению с 2003 г. она выросла на 91,7 % (с 15,60 до 29,91 %). Аналогичная картина наблюдается как в городе, так и в сельских районах. В г. Астрахани средняя выросла на 97,0 % (с 15,09 до 29,72 %), в сельских районах – на 86,0 % (с 16,18 до 30,09 %).

Вычисление групповой средней доли выявленных больных на IV стадии РШМ показало снижение указанного уровня в АО, в г. Астрахани и районах области. Максимальные значения за исследуемый период времени были зафиксированы в 2009 г. в АО (15,15 %), в основном за счет города (17,86 %), а в сельских районах в 2003 г. (12,73 %). СМП в АО равен $9,05 \pm 0,92$ %, в г. Астрахани – $9,32 \pm 1,43$ %, в сельских районах – $8,56 \pm 0,89$ %.

По данным за 2011 г., показатель одногодичной летальности при РШМ в АО в 1,3 раза превы-

шал аналогичный показатель по РФ (в АО – 21,93 %, РФ – 17,40 %). По сравнению с 2002 г. уровень годичной летальности в АО уменьшился на 10,85 %, а в городе – на 9,73 %. В сельских районах данный показатель растет. СМП в области равен $19,01 \pm 1,97$ %, в г. Астрахани – $19,66 \pm 2,08$ %, в сельских районах – $23,21 \pm 2,67$ %.

В 2011 г. соотношение доли больных с РШМ IV стадии и летальности на первом году с момента установления диагноза в АО превышало значения РФ в 1,9 раз (3,57 и 1,91, соответственно). В динамике в АО отмечается снижение. В г. Астрахани в 2011 г. данное соотношение при РШМ превышает сельские районы в 1,7 раз (4,67 и 2,75, соответственно). В динамике отмечается нестабильный подъем кривой отношения годичной летальности к запущенности при РШМ в г. Астрахани, а в сельских районах – снижение указанного показателя. СМП отношения годичной летальности к запущенности при РШМ в г. Астрахани равен $2,37 \pm 0,36$, в районах – $2,30 \pm 0,20$.

Рак тела матки. Выявляемость больных РТМ на профилактических медицинских осмотрах за исследуемый период улучшилась. Отмечается рост скользящей средней, если в 2002 г. в АО выявили 4 % больных женщин, то в 2011 г. – 47 %, в Астрахани – 5 и 45 %, в сельских районах – 3 и 51 %, соответственно. СМП в АО составляет $18,43 \pm 4,18$ %, в Астрахани – $13,55 \pm 5,05$ %, сельских районах – $24,83 \pm 4,26$ %.

В АО прирост доли морфологически верифицированных диагнозов РТМ в 2011 г. к уровню 2002 г. составил 2,24 %, в сельских районах – 6,42 %. Тогда как в г. Астрахани скользящая средняя показателя ежегодно снижается, ее убыль составила 3,13 %.

Пики выявляемости на ранних стадиях РТМ в АО зафиксированы в 2005, 2008 и 2010 гг., а в 2011 г. по сравнению с 2002 г. уровень уменьшился на 8,20 %. В г. Астрахани доля больных с I и II стадией в 2011 г. больше на 17,50 %, чем в 2002 г. А в сельских районах максимальные значения были в 2008 г. (92,31 %) и 2010 г. (90,70 %). За период с 2002 по 2011 гг. скользящая средняя выросла на 4,14 %.

Групповая средняя выявленных больных с III стадией РТМ в АО и сельских районах за указанный период снижается с максимальными значениями в 2003 и 2007 гг. В г. Астрахани скользящая средняя с 2003 по 2010 гг. растет, показывая наибольшую долю в 2006 г. (8,76 %).

Групповая средняя запущенности РТМ ежегодно растет в АО, Астрахани и сельских районах: в АО она увеличилась на 86,0 %, в Астрахани – на 150,6 %, в сельских районах – на 17,7 %. СМП в АО равен $7,57 \pm 0,96$ %, в Астрахани – $8,32 \pm 1,47$ %, в сельских районах – $6,59 \pm 0,73$ %.

Одногодичная летальность растет в области и городе. Так, в АО по сравнению с 2002 г. в 2011 г. ее уровень больше на 49,84 %, в г. Астрахани – на 114,21 %. В сельских районах зафиксировано снижение уровня одногодичной летальности с 2005 г. (33,33 %) до 2011 г. (4,65 %).

Показатель отношения одногодичной летальности к запущенности в начале исследуемого периода превышал единицу. Вычисление скользящей средней отношения одногодичной летальности к запущенности в АО, г. Астрахани и районах области определило рост с начала исследуемого периода до 2006 г. и снижение к 2011 г. (до 0,80 – в АО; 0,80 – в г. Астрахани; 0,67 – в сельских районах области). СМП отношения годичной летальности к запущенности при РТМ в г. Астрахани, сельских районах и области превышает единицу (в АО – $1,50 \pm 0,25$; в г. Астрахани – $1,12 \pm 0,13$; в сельских районах – $1,62 \pm 0,42$).

Заключение. В период с 2002 по 2011 гг. наблюдается рост выявляемости РШМ и РТМ на профилактических медицинских осмотрах, однако показатели остаются низкими. Морфологическая верификация РТМ ежегодно снижается в г. Астрахани, а в районах области – увеличивается. Отмечается тенденция снижения ранней выявляемости РШМ в области, г. Астрахани и сельских районах. Выявляемость больных с III стадией РШМ и РТМ растет в г. Астрахани, а РШМ – в районах области. Запущенность РТМ имеет тенденцию к росту в г. Астрахани и сельских районах. Годичная летальность при РТМ в исследуемый период увеличивается в г. Астрахани, при РШМ – в селе. Показатель отношения одногодичной летальности к запущенности при РШМ, РТМ превышает единицу, что подтверждает мнение о несоответствии регистрируемой степени распространения опухолевого процесса действительному.

Необходимо обеспечить контроль за полнотой прохождения прикрепленного населения ежегодных медицинских осмотров, проводить учет, анализ организации и качества, оценку эффективности цитологического скрининга. Клиническим онкологическим диспансерам следует организовать работу телефона доверия с врачами онкологами, школу для женщин с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНОЖРС. В целях максимальной доступности для большего числа женского населения использовать общение в сети Интернет в режиме on-line.

Список литературы

1. Аксель, Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году / Е. М. Аксель, М. И. Давыдов. – М. : РОНЦ им. Блохина РАМН, 2011. – 172 с.
2. Ахметзянов, Ф. Ш. Введение в онкологию. Диагностика и лечение злокачественных опухолей : метод, пособие для студентов мед. вузов, интернов, ординаторов и врачей / Ф. Ш. Ахметзянов. – Казань : КГМУ, 2000. – 48 с.
3. Базы данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Астраханской области. – Режим доступа: http://astrastat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/astrastat/ru/statistics/db/, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 09.03.2013.
4. Бохман, Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.
5. Мерабишвили, В. М. Контроль качества онкологической помощи населению с использованием современных информационных систем : пособие для врачей / В. М. Мерабишвили, В. В. Старинский. – СПб. : Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена МЗ РФ (М.), 2005. – 58 с.
6. Чиссов, В. И. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2012. – 240 с.

Нимгирова Алена Сергеевна, ассистент 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) 52-51-36, e-mail: agmaozz@mail.ru.

Сердюков Анатолий Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-51-36, e-mail: agmaozz@mail.ru.

Сердюков Василий Гаврилович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, 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.

Молдавская Анна Аркадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека 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 616.24 – 002.5 – 055.1 (470.46)

© Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, В.Н. Плискин, 2013

Л.Г. Тарасова¹, Е.Н. Стрельцова¹, В.Н. Плискин²

ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ У МУЖЧИН АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

²ГБУЗ АО «Центральная городская больница ЗАТО Знаменск», Астраханская область, г. Знаменск

Для определения особенностей клинического течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных и с рецидивами процесса наблюдалось 50 мужчин в возрасте 19–57 лет. Среди них выделено две группы: 1) 29 человек с впервые выявленным активным туберкулезом, 2) 17 человек с рецидивом заболевания и 4 человека с обострением специфического процесса. Обнаружено, что более 50 % впервые заболевших туберкулезом лиц является несвоевременно, с распространенными процессами и деструкцией легочной ткани, по обращаемости. При рецидивах на 20–25 % чаще констатируются признаки интоксикации и дыхательных нарушений, чем у впервые выявленных лиц. Различия в методах выявления, анамнезе жизни и заболевания в обеих группах были невелики. В настоящее время туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью достоверно чаще регистрируются при рецидиве заболевания ($p < 0,001$), но при подобном развитии ситуации велика вероятность того, что большинство первичных больных будут уже изначально

заражены штаммами микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: туберкулез легких, мужчины, Астраханская область.

L.G. Tarasova, E.N. Strelsyova, V.N. Pliskin

PULMONARY TUBERCULOSIS IN MEN OF THE ASTRAKHANIAN REGION

To determine the feature of process of the pulmonary tuberculosis there were observed 50 men aged 19–57 who developed tuberculosis for the first time and then repeatedly. There were two groups: 1) 29 men with primary active tuberculosis, 2) 17 men with the recurrence of disease and 4 men – with exacerbation of specific process. It was revealed that more than 50 % with primary active tuberculosis were detected too late – with common process and destruction of pulmonary tissue. There was not much difference in methods of detection, anamnesis between two groups. But the second group with the recurrence of disease had signs of intoxication and respiratory disturbance by 20–25% more than the first group. Today in the recurrence of both forms of disease there were registered frequently ($p < 0,001$), but if the situation to be the same, the majority of patients with primary tuberculosis would be infected with tuberculosis *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance strain.

Key words: pulmonary tuberculosis, men, Astrakhanian region.

Введение. В настоящее время заболеваемость туберкулезом во многих европейских странах стабильна, однако сегодня в мире туберкулез является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ/СПИДу. В 2012 г. 8,6 млн заболели и 1,43 млн человек умерли от этой болезни. Основной причиной этой тревожной ситуации, помимо сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, является увеличение лекарственноустойчивых (ЛУ) штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ). Ситуация обусловлена увеличением числа больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и появлением лиц с резистентностью МБТ к препаратам второго ряда (широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)). Наиболее высокий риск развития лекарственной устойчивости у иммигрантов, ВИЧ-больных, лиц, «оторвавшихся» от лечения, при контакте с больными с ШЛУ-формами [4]. L. Pascopella и соавторы (2011) связывают развитие рецидива туберкулеза в большей степени с наличием лекарственной устойчивости МБТ к пиперазину, изониазиду и/или с развитием его на фоне ВИЧ-инфекции, нежели с распространенностью заболевания и массивностью бактериовыделения в момент первого эпизода болезни [5].

В России среди впервые выявленных больных туберкулезом сохранение чувствительности возбудителя к противотуберкулезным препаратам определяется в 58,6 % случаев, при рецидиве – только в 12,9 %, а МЛУ – в 12,9 и 72,8 %, соответственно [1]. К причинам развития рецидива туберкулеза относят вредные привычки, впервые диагностированные распространенные процессы с деструкцией легочной ткани, сопровождающиеся бактериовыделением, наличием устойчивости к противотуберкулезным препаратам, сопутствующей патологией, а также склонность к нарушениям режима терапии [2]. По данным В.В. Пунга с соавторами (2011), по Астраханской области за 2007–2009 гг. у впервые выявленных больных отмечен прирост частоты регистрации лекарственной устойчивости МБТ на 88,4 %, а при рецидивах – на 84,9 % [3].

Цель: изучить особенности клинического течения туберкулеза легких у впервые выявленных больных и у больных с рецидивами процесса по Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Наблюдалось 50 мужчин в возрасте 19–57 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу туберкулеза легких в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани. Среди них выделено две группы: 1) 29 пациентов с впервые выявленным активным туберкулезом, 2) 17 человек с рецидивом заболевания и 4 больных с обострением специфического процесса.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007. В целях нахождения параметров, представляющих в обобщенном виде распределение рассматриваемой статистической совокупности, были использованы методы описательной статистики. Выполнялась статистическая проверка выдвинутых гипотез с использованием критерия согласия Пирсона (χ^2) и критерия Стьюдента (t) для зависимых переменных.

Результаты исследования и их обсуждение. В первой группе по клиническим формам больные туберкулезом легких распределены следующим образом: инфильтративный туберкулез легких встречался у 18 (62,1 %) человек, диссеминированный – у 3 (10,3 %) больных, кавернозный – у 4 человек (13,8 %), фиброзно-кавернозный – у 2 (6,9 %) и туберкулема – у 2 (6,9 %) пациентов. Деструк-

ция легочной ткани обнаружена у 15 (51,7 %) больных, бактериовыделение (МБТ (+)) имело место у 26 (89,6 %) человек.

По обращаемости было выявлено 16 (55,2 %) лиц. Контакт с больными туберкулезом установлен в 2 (6,8 %) случаях, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия установлены у 9 (31 %) человек, ранее находились в ИТУ 6 (20,7 %) пациентов. Официально работающими были 14 (48,3 %) больных, 1 (3,4 %) пациент являлся инвалидом II группы (сахарный диабет). Большинство имело вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем). Так, 20 (69,8 %) человек – курящие, в том числе выкуривали 1/2 пачки сигарет в день 5 (17,2 %) пациентов, 1 пачку – 13 (44,8 %) человек, 2 пачки – 2 (6,9 %) мужчин и 3 (10,4 %) больных отказались от курения после выявления у них туберкулеза. На учете в наркологическом диспансере по поводу алкоголизма или наркомании никто не состоял, но у 1 в прошлом было употребление наркотиков, у 5 – бытовое пьянство.

Среди сопутствующих заболеваний выявлены: миокардиодистрофия и миокардиопатия по 3 (10,3 %) случая; язвенная болезнь желудка, миопия, мочекислый диатез – по 2 (6,9 %) наблюдения; сахарный диабет, гипоплазия щитовидной железы, остеохондроз шейного отдела позвоночника, искривление носовой перегородки, астигматизм, катаракта, хронические панкреатит, гайморит, бронхит, пиелонефрит и простатит – по 1 (3,4 %) случаю.

Тяжесть состояния была обусловлена синдромом интоксикации и площадью поражения легочной ткани. При поступлении в стационар у 17 (58,6 %) пациентов состояние было удовлетворительным, у 12 (41,4 %) человек – средней степени тяжести. Почти каждого второго беспокоили повышение температуры тела (субфебрильная – 24,1 %, фебрильная – 24,1 %). Жалобы на слабость предъявляли 16 (55,2 %) больных, на похудание – 14 (48,3 %) человек, на одышку при физической нагрузке – 4 (13,8 %) мужчин, на сухой кашель – 6 (20,7 %) пациентов, на влажный кашель – 10 (34,5 %) человек. При объективном обследовании снижение индекса массы тела констатировано у 5 (17,2 %) пациентов, аускультативно на стороне поражения выслушивалось ослабленное дыхание у 7 (24,1 %) человек, жесткое дыхание – у 1 (3,4 %) больного, влажные хрипы были у 3 (10,3 %) пациентов, сухие – у 1 (3,4 %) мужчины, боли на пораженной половине грудной клетки – у 2 (6,8 %) больных.

В общем анализе крови в 6 (20,7 %) случаях обнаруживались признаки анемии легкой степени, в 5 (17 %) наблюдениях – лимфоцитоз, в 2 (6,9 %) случаях – моноцитоз, в 17 (58,6 %) наблюдениях – ускорение СОЭ (табл. 1). В биохимическом анализе крови у 13 (44,8 %) больных отмечалось обнаружение С-реактивного белка, у 4 (13,8 %) человек – гипопропротеинемия.

Таблица 1

Формула крови больных туберкулезом легких

Показатели	Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	Гемоглобин (г/л)	Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	Эозинофилы (%)	Палочкоядерные (%)	Сегментоядерные (%)	Лимфоциты (%)	Моноциты (%)	СОЭ (мм/час)
$M_1 \pm m_1$	$4,1 \pm 0,3$	$142,6 \pm 10,8$	$5,4 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,8$	$2,8 \pm 1,1$	$63,5 \pm 2,6$	$26,3 \pm 3,3$	$5,8 \pm 1,8$	$19,4 \pm 14,4$
Lim ₁	3,6–5,0	121–170	3,9–8,7	1–4	1–5	50–70	19–44	2–10	2–53
$M_2 \pm m_2$	$3,8 \pm 0,5$	$134,4 \pm 17,6$	$5,3 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,8$	$3,2 \pm 1,2$	$60,5 \pm 6,7$	$24,1 \pm 4,1$	$5,8 \pm 1,7$	$19,8 \pm 13,3$
Lim ₂	2,6–4,9	78–175	4,0–7,1	1–7	1–5	57–73	18–32	2–8	3–52
Норма	4,2–5,6	130–170	4,0–9,0	0,5–5,0	1–5	47–72	19–37	3–11	До 10

Примечание: 1 – первая группа, 2 – вторая группа

При проведении туберкулинодиагностики в 1 группе больных проба Манту 2ТЕ (поставлена 14 пациентам из 29) была в 12 (85,7 %) случаях положительная и в 2 (14,3 %) наблюдениях – гиперергическая. «Диаскинтест» (поставлен 25 больным из 29) был отрицательный у 2 (8 %) пациентов, у 14 (56 %) человек – положительный и у 9 (36 %) пациентов – гиперергический. Зависимость между результатами данных проб отмечена умеренная прямая ($r = 0,4$).

По данным спирометрии умеренное нарушение бронхиальной проходимости обнаружено у 8 (27,6 %) пациентов, выраженное – у 12 (41,4 %) лиц. При проведении фибробронхоскопии дренажные эндобронхиты выявлены у 14 (48,3 %) больных, аномалии развития бронхиального дерева – у 2 (6,9%) мужчин. При рентгеномографическом обследовании распространенные процессы, занимающие более двух сегментов легочной ткани, имели место у 23 (79,3 %) человек, в том числе двухсторонние – у 8 (27,6 %) пациентов, с деструкцией – у 21 (72,4 %) лица, с обсеменением – у 9 (31,0 %) больных.

МБТ обнаруживались методом микроскопии по Цель-Нильсену у 22 (75,9 %) больных, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – у 14 (48,3 %) пациентов, методом посева на питательную среду Левенштейна-Йенсена – у 10 (34,5 %) больных. Одновременно всеми тремя методами МБТ были выявлены у 3 (10,3 %) пациентов, двумя – у 14 (48,3 %) лиц, одним – у 9 (31,0 %) больных. Лекарст-

венная устойчивость при этом была констатирована у 18 (62,1 %) человек, у 11 (37,9 %) больных – монорезистентная форма туберкулеза, у 5 (17 %) лиц – МЛУ-форма, у 2 (6,9 %) – ШЛУ-форма.

В связи с полученными данными о лекарственной устойчивости лечение больных проводилось в 9 (31 %) случаях по I режиму химиотерапии, в 9 (31 %) наблюдениях – по I моделированному, в 2 (6,9 %) наблюдениях – по II «б», в 7 (24,1 %) случаях – по IV режиму.

Клиническая структура у больных 2 группы была представлена следующим образом: инфильтративный туберкулез легких имел место у 10 (47,6 %) больных, диссеминированный – у 5 (23,8 %) человек, кавернозный – у 2 (9,5 %) больных, фиброзно-кавернозный – у 3 (14,3 %) лиц, туберкулема – у 1 (4,7 %) пациента. Деструкция легочной ткани обнаружена у 18 (85,7 %) обследованных, бактерио-выделителями являлось 20 (95,2 %) человек.

По обращаемости было выявлено 57,1 % больных. Регулярно наблюдались у фтизиатра и получали противорецидивную терапию 9 (42,8 %) пациентов, ранее перенесли туберкулез внелегочной локализации 2 (9,5 %) лиц. С момента первичного выявления специфического процесса до развития рецидива проходило от 2 до 10 лет. Неудовлетворительные жилищно-бытовые условия наблюдались у 6 (28,6 %) мужчин, ранее находились в ИТУ 2 (9,5 %) человека. Официально работающими были 6 (28,6 %) обследованных, инвалидами II–III группы являлись 6 (28,6 %) лиц. Среди вредных привычек встречались табакокурение и бытовое пьянство. Так, 14 (66,7 %) мужчин были курящими, в том числе выкуривали 1/2 пачки сигарет в день – 8 (38,1 %) человек, 1 пачку – 4 (19,0 %) пациентов, 2 пачки – 2 (9,5 %) лиц и 2 (9,5 %) человека отказались от курения после выявления у них специфического процесса.

Среди сопутствующих заболеваний выявлены: миокардиопатия – 6 (14,3 %) случаев; миокардиодистрофия – 4 (19,0 %) наблюдения; хронический панкреатит – 3 (14,3 %) наблюдения; сахарный диабет, диабетическая ретинопатия и хронический простатит – по 2 (9,5 %) случая; бронхиальная астма, искривление носовой перегородки, псориаз, язвенная болезнь желудка, хронический гепатит С, хронический пиелонефрит – по 1 (4,7 %) наблюдению.

При поступлении в стационар состояние было удовлетворительным у 8 (38,1 %) мужчин, средней степени тяжести – у 13 (61,9 %) пациентов. Больные предъявляли жалобы на повышение температуры тела (субфебрильная – 33,3 %, фебрильная – 19,0 %), слабость (81 %), похудание (71,4 %), сухой (14,3 %) и влажный кашель (47,6 %), кровохарканье (9,5 %), одышку при физической нагрузке (42,9 %) и в покое (14,3 %). При объективном обследовании снижение индекса массы тела констатировано у 7 (33,3 %) человек, при аускультации ослабленное дыхание на стороне поражения выслушивалось у 9 (42,9 %) пациентов, жесткое – у 4 (19,0 %) лиц, влажные хрипы – у 5 (23,8 %) больных, сухие хрипы – у 3 (14,3 %) мужчин, боли на пораженной стороне были у 2 (9,5 %) пациентов.

В общем анализе крови признаки анемии легкой степени обнаруживались в 12 (57,1 %) случаях, эозинофилия или лимфопения – в 1 (4,7 %) наблюдении, ускорение СОЭ – в 17 (61,9 %) случае (табл. 1). В биохимическом анализе крови у 8 (38,1 %) больных отмечалось обнаружение С-реактивного белка, у 1 (4,7 %) пациента – гипопротейнемия.

При проведении туберкулинодиагностики проба Манту 2ТЕ (поставлена 15 пациентам из 21) была отрицательная у 1 (6,3 %) пациента, положительная – у 15 (93,7 %) лиц. «Диаскинтест» (поставлен 20 больным из 21) был отрицательный у 4 (20 %) больных, положительный – у 9 (45 %) человек и гиперергический – у 7 (35 %) мужчин. Зависимость между результатами данных проб отмечена выраженная прямая ($r = 0,7$).

По данным спирометрии умеренное нарушение бронхиальной проходимости обнаружено у 5 (23,8 %) больных, резкое – у 13 (61,9 %) лиц. При проведении фибробронхоскопии дренажные эндобронхиты выявлены в 10 (47,6 %) случаях, аномалии развития бронхиального дерева – в 3 (14,3 %) наблюдениях.

При рентгеномографическом обследовании распространенные процессы, занимающие более двух сегментов легочной ткани, имели место у 19 (90,5 %) человек, в том числе двухсторонние – у 10 (47,6 %) лиц, с деструкцией – у 17 (80,9 %) больных, с обсеменением легочной ткани – у 8 (38,1 %) лиц.

МБТ обнаруживались методом микроскопии в 90,5 % случаев, в ПЦР – в 8 (38,1 %) эпизодах, посева – в 11 (52,4 %) наблюдениях. Одновременно всеми тремя методами МБТ были выявлены у 2 (9,5 %) пациентов, двумя – у 14 (66,7 %) лиц, одним – у 4 (19,0 %) обследованных. Лекарственная устойчивость при этом была констатирована у 15 (71,4 %) человек, причем у 2 (13,3 %) из них – монорезистентная форма туберкулеза, у 9 (60 %) лиц – МЛУ, у 4 (26,7 %) пациентов – ШЛУ.

В связи с полученными данными о лекарственной устойчивости лечение больных проводилось в 8 (38,1 %) случаях по II «б» режиму химиотерапии, в 13 (61,9 %) наблюдениях – по IV.

Таким образом, несмотря на то, что мужчины, ранее болевшие туберкулезом легких, знали о необходимости диспансерного наблюдения у фтизиатра и получения противорецидивной терапии, в ряде случаев все же игнорировали эти факты (47,6 %), что и способствовало тому, что у них развивались обострение или рецидив заболевания. Среди пациентов 2 группы по сравнению с 1 увеличилось число лиц, больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Беспокоит то, что число больных, выявленных по обращаемости и в 1, и во 2 группах, практически одинаково (55,2 и 57,1 %, соответственно). Отчасти это позднее выявление связано с тем, что к официально работающим, а, следовательно, регулярно проходящим плановые медицинские осмотры (флюорография), относится не более половины впервые заболевших мужчин (48,3 %) и лишь 28,6 % пациентов с рецидивами (при $\chi^2 = 6,8$; $p < 0,05$). Зарабатывающие «на жизнь» без официального оформления на работу лица, как правило, занимаются тяжелым физическим трудом, с ненормированным рабочим днем, без отпусков и оплачиваемых больничных листов, что способствует их позднему обращению за медицинской помощью и соответственно прогрессированию у них заболевания.

У больных с рецидивами заболевания почти в 2 раза чаще встречалась сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, а также аномалии развития трахеобронхиального дерева. У данных пациентов на 20,5 % чаще состояние было средней степени тяжести, чем у впервые выявленных лиц, на 25,8 % чаще были жалобы на слабость и на 23,1 % – на похуждение. Кашель беспокоил пациентов обеих групп примерно одинаково (при $\chi^2 = 0,9$; $p > 0,1$), а одышка преобладала во 2 (при $\chi^2 = 11,5$; $p < 0,001$). Также достоверно чаще у больных 2 группы по сравнению с 1 при аускультации определялось ослабленное или жесткое дыхание (при $\chi^2 = 6,8$; $p < 0,05$), тогда как появление и характер хрипов не различались (при $\chi^2 = 2,7$; $p > 0,05$). Достоверных отличий в данных спирометрии (при $\chi^2 = 3,2$; $p > 0,05$), пробы Манту 2ТЕ (при $\chi^2 = 3,2$; $p > 0,05$), «Диаскинтеста» (при $\chi^2 = 1,5$; $p > 0,05$), рентгенологических признаков (при $\chi^2 = 1,5$; $p > 0,05$) также не отмечено, во 2 группе на 36,6 % чаще были признаки анемии легкой степени, другие показатели крови достоверно не отличались.

В связи с большей длительностью течения и распространенностью специфического процесса у пациентов 2 группы по сравнению с 1 обнаружение микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте несколько преобладало методами микроскопии и посева, но не отличалось методом ПЦР (при $\chi^2 = 1,8$; $p > 0,05$), в обеих группах МБТ чаще выявляясь одновременно двумя методами (при $\chi^2 = 2,3$; $p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Бактериовыделение у больных туберкулезом легких

Группы	Метод выявления МБТ						Число методов выявления МБТ					
	микроскопия		ПЦР		посев		1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 группа	22	75,9	14	48,3	10	34,5	9	31	14	48,3	3	10,3
2 группа	19	90,5	8	38,1	13	61,9	3	14,3	14	66,7	3	14,3

Примечание: абс. – абсолютные цифры

Массивность бактериовыделения, определяемая микроскопическим методом (при $t = 0,2$; $p > 0,1$) и по данным посева (при $t = 1,0$; $p > 0,1$), у больных 1 и 2 групп отличалась незначительно (табл. 3).

Таблица 3

Массивность бактериовыделения больных туберкулезом

Группы	микроскопия						посев					
	1+		2+		3+		1+		2+		3+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 группа	12	41,4	7	24,1	3	10,3	3	10,3	3	10,3	4	13,8
2 группа	12	57,1	7	33,3	0	0,0	3	14,3	4	19,0	4	19,0

Примечание: абс. – абсолютные цифры

Не может не настораживать тот факт, что лекарственная устойчивость даже у впервые выявленных больных оказалась высокой, достигая 89,6 %, а почти у каждого четвертого из них были МЛУ-формы. У больных же с рецидивами и обострениями туберкулеза легких достоверно чаще встречалась устойчивость одновременно ко всем основным противотуберкулезным препаратам (МЛУ и ШЛУ) (табл. 4).

Лекарственная устойчивость у больных туберкулезом легких (при $\chi^2 = 11,3$ $p < 0,001$)

Группы	нет		монорезистентная		МЛУ		ШЛУ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 группа	11	37,9	11	44,8	6	20,7	1	3,4
2 группа	3	14,3	2	9,5	9	42,9	7	33,3

Примечание: абс. – абсолютные цифры

Заключение. Более 50 % впервые заболевших туберкулезом лиц выявляется несвоевременно, с распространенными процессами и деструкцией легочной ткани, по обращаемости. Одна из причин этого заключается в том, что данный контингент, хоть и социально адаптированный, в основном официально не работающий, не проходит плановые медосмотры (в частности, флюорографию), а при появлении первых признаков заболевания не спешит обращаться за медицинской помощью, так как не имеет возможности воспользоваться больничным листом. Этим же объясняется и то, что статистическая достоверность различий в методах выявления, анамнезе жизни и заболевания в обеих группах невелика. Однако при рецидивах на 20–25 % чаще, чем у впервые выявленных лиц констатируются признаки интоксикации и дыхательных нарушений. Лекарственная устойчивость МБТ в Астраханской области уже при первом эпизоде болезни составляет 89,6 %, что лишь на 5,6 % меньше, чем при рецидивах. В настоящее время МЛУ и ШЛУ-формы достоверно чаще регистрируются при рецидиве заболевания ($p < 0,001$), но при подобном развитии ситуации велика вероятность того, что большинство первичных больных будут изначально заражены штаммами МБТ с множественной лекарственной устойчивостью.

Следовательно, необходима организация массовых флюорографических обследований среди официально неработающего населения. Учитывая высокий риск развития лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных с распространенными формами туберкулеза, целесообразно начинать их лечение сразу по II «б» режиму химиотерапии.

Список литературы

1. Новожилова, О. В. Причины рецидивов туберкулеза легких у больных Ивановской области / О. В. Новожилова, И. А. Васильева, И. А. Пузанов и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 55–58.
2. Парпиева, Н. Н. Частота и характер рецидивов излеченного туберкулеза легких / Н. Н. Парпиева, С. В. Костромцов, К. С. Мухамедов // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С. 102.
3. Пунга, В. В. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью / В. В. Пунга, Л. И. Русакова, В. А. Пузанов и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 10. – С. 6–15.
4. Loddenkemper, R. Drug-Resistant Tuberculosis: a worldwide epidemic poses a new challenge / R. Loddenkemper, B. Hauer // Dtsch. Arztebl. Int. – 2010. – Vol. 107, № 1–2. – P. 10–19.
5. Pascopella, L. When tuberculosis comes back: who develops recurrent tuberculosis in California? / L. Pascopella, K. Deriemer, J. P. Watt, J. M. Flood. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206026/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 01.05.2012.

Тарасова Людмила Геннадиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-560-08-37, e-mail: tarasova_lg@list.ru.

Стрельцова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 49-71-28, e-mail: strelco-elena@yandex.ru.

Плискин Владимир Николаевич, заместитель главного врача по поликлинике для обслуживания взрослого населения, ГБУЗ АО «Центральная городская больница ЗАТО Знаменск», Россия, 416540, Астраханская область, г. Знаменск, ул. Мира, д. 2А, тел.: 8-964-882-89-18, e-mail: gorbolpol@mail.ru.

Я.Н. Гарус¹, Р.М. Антошкиева^{1,2}

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОВИБРОАКУСТИЧЕСКОГО И ИНФРАКРАСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЗВУКОВОЙ ЧАСТОТЫ АППАРАТА «ВИТАФОН-2» В СОЧЕТАНИИ С АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТОЙ

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России
²ГУ «Республиканская поликлиника», Республика Ингушетия, г. Назрань

Предложен новый способ лечения хронического генерализованного катарального гингивита средней степени тяжести. В комплекс лечения входит микровиброакустическое и инфракрасное воздействие звуковой частоты аппарата «Витафон-2», а также антиоксидантная защита.

Ключевые слова: микровиброакустическое и инфракрасное воздействие, антиоксидантная защита, «Витафон-2».

Ya.N. Garus, R.M. Antoshkueva

THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED CATARRHAL GINGIVITIS OF MODERATE LEVEL USING MICROVIBROACUSTIC AND ULTRAVIOLET ACTION OF SONIC FREQUENCY DEVICE «VITAFON-2» IN COMBINATION WITH ANTIOXIDANT PROTECTION

There was proposed a new method for the treatment of chronic generalized catarrhal gingivitis of moderate level. In the complex of treatment there was included: microvibroacoustic and ultraviolet action and sonic frequency device «Vitaфон-2», plus the antioxidant protection.

Key words: microvibroacoustic and ultraviolet action, antioxidant protection, «Vitaфон-2».

Введение. Научные концепции этиологии и патогенеза заболеваний пародонта подтверждают проблемный характер определения их природы и указывают на их прямую связь с бактериальной агрессией и биологическим статусом ротовой полости: влияние аутоиммунных процессов, взаимодействие биологических субстанций, обменных и гормональных изменений [4].

Под их воздействием происходит нарушение окислительных процессов, повышается потребление кислорода тканями без достаточного обеспечения его утилизации, что приводит к росту концентрации активных форм кислорода свободно-радикального окисления липидов и других соединений, увеличивается проницаемость биологических мембран, нарушается микроциркуляция в сосудистой стенке пародонта, возникает состояние гипоксии [1, 2, 5].

Предложен большой арсенал антимикробной и противовоспалительной терапии [2, 4, 5]. Но если в клинике лечат гингивит или пародонтит, а он через некоторое время возвращается, значит, болезнь лишь приостановили. В силу этих причин патогенетически оправданным является комплексная терапия, предусматривающая воздействие на различные звенья патологического процесса [7].

В 1994 г. появилось новое направление в медицине – лечение с помощью дозированного микровибрационного воздействия, стремительно завоевавшее признание благодаря высокой результативности. Методики лечения основаны на эффекте улучшения кровоснабжения и лимфообращения в зоне виброакустического воздействия [10].

В последнее время большой интерес проявляется к микровибрациям звуковой частоты от аппарата «Витафон-2» (Россия). Основное и прямое физическое свойство виброакустической терапии – способность увеличивать крово- и лимфоток [9].

Аппарат предназначен для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением капиллярного кровотока и лимфотока. Он оказывает противовоспалительное, противоотечное, обезбо-

ливающее, трофическое и регенеративное действие. Аппарат создает микровибрацию с непрерывно меняющейся звуковой частотой при помощи сменных виброакустических преобразователей – виброфонов и (или) импульсное инфракрасное излучение (ИК-излучение) при помощи ИК-излучателя. Раздельное или сочетанное воздействие микровибраций и ИК-излучения способствует увеличению микрокапиллярного кровотока и лимфотока в области воздействия, улучшению трофики. Это позволяет добиться выраженного терапевтического эффекта при лечении воспалительного характера, сокращения сроков лечения и предупреждения осложнений. Аппарат применяется также для закрепления лечебного эффекта после выздоровления в профилактических целях [8, 9, 10].

Антиоксиданты – это соединения, которые препятствуют образованию свободных радикалов и, таким образом, предотвращают развитие болезней, вызываемых повреждением свободными радикалами структур клеток организма. Антиоксидантами называют многие водорастворимые и гидрофобные соединения, действие которых приводит к снижению скорости образования свободных радикалов и уменьшению концентрации продуктов, реакций, протекающих с участием радикалов. Именно таким препаратом и является мексидол – синтетический препарат с антиоксидантными свойствами, создание и внедрение которого в клиническую практику является несомненным достижением отечественной фарминдустрии [3].

Цель: разработать новый способ лечения хронического генерализованного катарального гингивита средней степени тяжести, который будет включать в себя микровиброакустическое и инфракрасное воздействие звуковой частоты аппарата «Витафон-2» и антиоксидантную защиту.

Материалы и методы исследования. Хронический генерализованный катаральный гингивит средней степени тяжести (ХГКГССТ) установлен у 60 пациентов от 18 до 40 лет, обратившихся в поликлинику г. Назрань. К жалобам на кровоточивость десен присоединились жалобы на их болезненность при приеме пищи и запах изо рта. Больные были разделены на 3 группы по 20 человек, различие между группами состояло лишь в способе лечения.

В лечебный комплекс был включен препарат гиалудент № 3 (Омега-Дент) на основе гиалуроновой кислоты. В качестве антимикробного агента для обработки слизистой оболочки десны при генерализованном хроническом гингивите отобран антисептик октенисепт – средство с запатентованной комбинацией активных веществ фирмы «Шюльке и Майр Гмбх» (Германия) [6].

Комплексное микровиброакустическое и инфракрасное воздействие звуковой частоты аппарата «Витафон-2» в сочетании с препаратами мексидол, гиалудент № 3 и октенисепт при лечении хронического генерализованного катарального гингивита (ХГКГ) было направлено на профилактику развития пародонтита.

Для оценки состояния десны использовали клинические, индексные и реографические методы, принятые в пародонтологии для постановки диагноза и степени тяжести заболевания. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. (Stat Soft Inc., USA). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При тщательном осмотре у всех пациентов наблюдалась выраженная гиперемия с цианотичным оттенком, отечность и болезненность десен, отмечались зубные отложения. Степень воспалительного процесса регистрировалась в области разных групп зубов неодинаково.

Наличие выраженного воспалительного процесса в тканях десны до лечения ХГКГССТ подтверждалось показателями индексов: РМА (Парма, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс) – $43,37 \pm 1,37$ %, SBi (индекс кровоточивости десен по Gowell) – $2,22 \pm 0,05$ %, DI-S (индекс зубного налета) – $1,85 \pm 0,13$ %, ОНI-S (индекс гигиены по Green-Varmillion) – $2,18 \pm 0,05$ %.

Показатели качественной оценки реопародонтографии свидетельствовали о нарушении кровообращения в тканях пародонта: снижение амплитуды, уплощение вершины, смещение дикротического зубца в сторону вершины.

Количественные показатели: периферический тонус сосудов (ПТС) – $28,34 \pm 1,3$ % и индекс периферического сопротивления (ИПС) – $120,27 \pm 4,21$ % были повышены, а индекс эластичности (ИЭ) – $58,67 \pm 3,72$ % снижен, что свидетельствовало о возрастании тонического напряжения сосудов и затруднения кровотока в сосудах десны.

Каждому пациенту, обратившемуся в клинику, в первую очередь, подбирали индивидуальный гигиенический режим. Во второе и третье посещение проводили профессиональную гигиену полости рта с тщательным удалением над- и поддесневых зубных отложений ультразвуковой установкой «Amdent US-30E» (Швеция) и ручными инструментами.

Представлял интерес анализ динамики восстановительных изменений в тканях пародонта у

больных с ХГКГССТ в процессе комплексного лечения с применением микровиброакустического и инфракрасного воздействия аппарата «Витафон-2» (Россия) в сочетании с препаратами мексидол, гиалудент № 3 и октенисепт.

В контрольной подгруппе в качестве противовоспалительного средства местно применяли 0,05 % раствор хлоргексидина в виде полосканий по 1 мин 2 раза в сутки в течение 10 дней как при хроническом генерализованном катаральном гингивите легкой степени тяжести (ХГКГЛСТ). Пациенты этой подгруппы гигиену полости рта проводили зубной пастой «Новый жемчуг».

В результате проведенного лечения констатировали прекращение воспалительных изменений у 15 больных из 20 на 10–12 посещение. Остаточные воспалительные изменения у 5 пациентов сохранялись и после курса лечения, о чем свидетельствовала проба Шиллера-Писарева. Результаты лечения по индексным показателям установили снижение значений РМА с $43,37 \pm 1,37$ % до $26,15 \pm 0,62$ %, SBI с $2,22 \pm 0,05$ % до $1,52 \pm 0,17$ %, DI-S с $1,85 \pm 0,13$ % до $1,52 \pm 0,17$ %, OHI-S с $2,18 \pm 0,05$ % до $1,60 \pm 0,11$ %, однако полной нормализации в тканях десны не наступило.

Во второй группе лечение осуществлялось 0,1 % раствором октенисепта в виде полоскания, 5 % раствором мексидол и гелем гиалудент № 3 на основе гиалуроновой кислоты с витаминами В₂, В₆, С, Р, Е – аппликационно по 20 мин ежедневно курсом 2 недели. Пациенты этой группы чистили зубы зубной пастой «Mexidol Dent Aktiv».

Клиническое купирование воспалительного процесса в десне установлено у больных этой группы после 7–9 посещений, о чем свидетельствовали результаты пробы Шиллера-Писарева. Во второй группе снижение показателей индексов было более выраженным: РМА с $43,37 \pm 1,37$ % до $14,52 \pm 1,86$ %, SBI с $2,22 \pm 0,05$ % до $1,34 \pm 0,23$ %, DI-S с $1,85 \pm 0,13$ % до $1,17 \pm 0,12$ %, OHI-S с $2,18 \pm 0,05$ % до $1,44 \pm 0,17$ %. Клинически отмечалось уменьшение кровоточивости десен, исчезновение отека, уплотнение десны. Но незначительные остаточные явления по индексным показателям регистрировались у всех пациентов этой группы.

В третьей группе применялся комплекс лечебных мероприятий, состоящий из микровиброакустического и инфракрасного воздействия звуковой частоты на десну аппаратом «Витафон-2», антиоксидантной терапии препаратом мексидол (аппликационно 5 % р-ра и внутрь по 125 мг 3 раза в день, курсом 2 недели), препарата гиалуроновой кислоты гиалудент-3 (аппликационно), дезинфектанта – 0,1 % раствора октенисепт. Пациенты этой группы поддерживали гигиеническое состояние полости рта зубной пастой «Mexidol Dent Fita».

Под действием данного лечебного комплекса наблюдали наиболее выраженные положительные изменения. Уже на 5–6 посещение больные жалоб не предъявляли, слизистая оболочка десны имела нормальную бледно-розовую окраску, рельеф десневого края полностью восстановился. Клинические проявления воспалительного процесса в десне прекратились в 100 % случаев, о чем свидетельствовали индексные значения показателей, проведенных непосредственно после полного курса лечения: РМА уменьшился в 3,6 раза с $43,37 \pm 1,37$ % до $12,00 \pm 0,45$ %; SBI на 61 % с $2,22 \pm 0,05$ % до $0,80 \pm 0,10$ %, DI-S на 39,5 % с $1,85 \pm 0,13$ % до $1,10 \pm 0,05$ %, OHI-S на 65 % с $2,18 \pm 0,05$ % до $0,75 \pm 0,12$ %.

Данные качественного и количественного анализа реопародонтограммы (РПГ) в первой и второй группах после проведенного лечения все еще указывали на наличие нарушений гемодинамики в сосудах десны: индекс периферического сопротивления сосудов снизился с $110,00 \pm 2,40$ % (до лечения) до $107,27 \pm 2,77$ % в первой группе, и до $95,68 \pm 3,26$ % – во второй группе (норма 80–90%); индекс тонуса сосудов в первой группе составил $23,56 \pm 3,14$ %, во второй группе – $19,19 \pm 2,37$ % (норма 13–15 %); индекс эластичности сосудов повысился в первой группе до $62,28 \pm 2,37$ % (норма 70–80 %), во второй группе – до $67,19 \pm 3,62$ %, но не достиг нормальных значений, что указывало на наличие скрытого воспалительного процесса.

В третьей группе с применением испытуемого лечебного комплекса при лечении ХГКГССТ установлены наиболее выраженные изменения РПГ непосредственно после лечения, снижение ИПС на 27,5 % с $120,00 \pm 2,40$ % (до лечения) до $87,32 \pm 2,44$ %; ПТС – на 42,70 % с $28,34 \pm 2,72$ % до $15,23 \pm 1,18$ %; и повышение ИЭ на 18,2 %. Крутая анакрота, острая вершина, выраженная дикротическая волна, расположенная в середине трети нисходящей части РПГ и количественные показатели свидетельствовали о практически полном восстановлении микроциркуляторного кровообращения в микрососудах пародонта и нормализации тонуса сосудов.

На основании анализа клинико-функциональных результатов обследования больных с ХГКГССТ отметим, что включение в комплекс терапевтических мероприятий микровиброакустического и инфракрасного воздействия аппарата «Витафон-2», антиоксидантной терапии препаратом мексидол (экзо- и эндогенно) в сочетании с препаратом гиалуроновой кислоты гиалудент № 3 с вита-

минами В₂, В₆, С, Р, Е и антисептика октенисепт позволило добиться стойкого положительного эффекта в более сжатые сроки. Несмотря на достижение нормализации воспалительного процесса в десне в более ранние сроки (5–6 посещений), курс лечения продолжался в течение 12–14 посещений с целью стабилизации процесса и профилактики рецидива в отдаленные сроки, а также недопущения трансформации гингивита в пародонтит.

Отдаленные результаты лечения ХГКГССТ различными комплексами были установлены при повторном клинико-функциональном обследовании пациентов через 6 месяцев после лечения. В первой группе, где применялось лечение только антисептиком (0,05 % раствором хлоргексидина), обострение воспалительного процесса в деснах произошло у 70 % пациентов, во второй – у 50 % больных, где в качестве антисептика применялся 0,1 % раствор октенисепта и аппликационно 5 % раствор мексидола и гель гиалудент № 3. В третьей группе с испытуемым лечебным комплексом, где дополнительно к комплексу второй группы мексидол применялся эндогенно по 125 мг 3 раза в день, курсом 2 недели и витафонотерапия звукового диапазона аппаратом «Витафон-2», стабилизация воспалительного процесса установлена у всех 20 обследованных: РМА – $0,87 \pm 0,11$ %; SBi – $0,73 \pm 0,13$ %; DI-S – $0,93 \pm 0,20$ балла; ОНI-S – $0,60 \pm 0,10$ балла. У пациентов первой и второй групп с возобновлением воспаления в десне показатели ПТС и ИПС в сосудах повысились, а индекс эластичности сосудов снизился, что свидетельствовало о нарастании спастических явлений в сосудах и уменьшении кровенаполнения ткани десны. У пациентов третьей группы показатели РПГ оставались стабильными, что было обусловлено уменьшением тонического напряжения сосудистой стенки и сопротивления в сосудах, нормализацией эластичности сосудов и микроциркуляторного русла десны.

У пациентов первой и второй групп с возобновлением воспалительного процесса через 6 месяцев после лечения проведены повторные курсы лечения теми же комплексами, а у пациентов третьей группы со стабилизацией воспаления в десне проведены повторные профилактические курсы витафонотерапии звуковой частоты аппаратом «Витафон-2» в течение 7 дней.

Исследование состояния пародонта с ХГКГССТ через 12 месяцев после лечения выявило возобновление воспаления в десне у 80 % пациентов первой группы и 50 % – второй группы. В третьей группе установлена стабилизация воспалительного процесса у всех 20 пациентов.

Индексные показатели практически сравнялись с первоначальными в первой группе: РМА – $42,39 \pm 1,38$ %, SBi – $1,87 \pm 0,96$ %, DI-S – $1,64 \pm 0,67$ %, ОНI-S – $1,80 \pm 0,25$ балла.

Во второй группе показатели уровня гигиены полости рта пациентов и воспалительных изменений в десне были ниже, чем в первой группе: РМА – $26,62 \pm 0,52$ %, SBi – $1,39 \pm 0,23$ %, DI-S – $1,35 \pm 0,23$ %, ОНI-S – $1,32 \pm 0,18$ балла.

Показатели качественной оценки РПГ при ХГКГССТ через 12 месяцев после лечения выявили значительные нарушения кровообращения у пациентов первой группы. Определялась измененная конфигурация реографической волны с пологой анакротой, плоской вершиной, сглаженным и смещенным в верхнюю треть катакроты дикротическим зубцом. У пациентов второй группы качественная оценка РПГ выявила также спазм сосудов десны, которые были менее выражены, чем в первой группе. В третьей группе установлена нормализация дикротической волны с заостренной вершиной и расположением дикротического зубца в средней трети катакроты.

Всем пациентам с рецидивом воспалительного процесса в десне спустя 12 месяцев после лечения проведено лечение наиболее эффективным комплексом с применением микровиброакустического и инфракрасного воздействия звуковой частоты аппарата «Витафон-2» и препаратами мексидол (экзо- и эндогенно), гиалудент № 3 (аппликационно) и антисептика октенисепт. Гигиена полости рта поддерживалась зубной пастой «Mexidol Dent Fito».

Всем пациентам со стабилизацией воспалительного процесса в десне спустя 12 месяцев после лечения профилактически проведен курс витафонотерапии звуковой частоты аппаратом «Витафон-2» в течение 7 дней.

Анализ результатов обследования через 24 месяца после лечения пациентов с ХГКГ средней степени тяжести с применением в комплексе мероприятий микровиброакустического и инфракрасного воздействия звуковой частоты в сочетании с антиоксидантной защитой, который был проведен всем пациентам с рецидивом заболевания спустя год после лечения в первой и второй группах и профилактический курс витафонотерапии у всех пациентов со стабилизацией воспалительного процесса (первой, второй, третьей группах) позволил установить полную ремиссию у всех 60 пациентов. Индексные показатели свидетельствовали о хорошей гигиене полости рта: ОНI-S в первой группе – $0,71 \pm 0,12$ балла, во второй – $0,69 \pm 0,11$ балла, в третьей – $0,14 \pm 0,04$ балла и нормализации воспалительного процесса: РМА – $0,98 \pm 0,21$ % в первой группе, $0,76 \pm 0,14$ % – во второй группе и $0,18 \pm 0,02$ %

– в третьей группах.

Значения показателей РПГ спустя 24 месяца после лечения констатировали нормализацию микроциркуляции в сосудах десны: ИПС – $90,39 \pm 2,79$ %, $89,09 \pm 2,11$ %, $82,78 \pm 1,69$ %, соответственно, в первой, второй и третьей группах. Значительно снизился тонус сосудов: ПТС – $15,72 \pm 1,78$ %, $15,00 \pm 1,19$ %, $13,58 \pm 2,99$ %, соответственно, в первой, второй и третьей группах. Повысился ИЭ: $69,82 \pm 1,42$ % в первой, $76,47 \pm 1,78$ % – во второй и $80,21 \pm 1,98$ % – в третьей группах. Реопародонтограммы у пациентов всех подгрупп приобрели нормальную конфигурацию, свидетельствуя о стабилизации воспалительного процесса в сосудах десны. На контрольных рентгенограммах деструкции костных элементов пародонта не выявлено.

Заключение. Отдаленные результаты лечения ХКГССТ свидетельствуют об эффективности предложенного комплекса лечебных мероприятий с применением микровиброакустического и инфракрасного воздействия звуковой частоты аппарата «Витафон-2» в сочетании с антиоксидантной защитой препаратом мексидол (экзо- и эндогенно) и геля гиалудент № 3 с комплексом витаминов на основе гиалуроновой кислоты для улучшения трофики соединительной ткани десны, а также антисептика октенисепт для лечения гингивита и профилактики развития пародонтита.

Список литературы

1. Грудянов, А. И. Антибактериальная и противовоспалительная терапия в пародонтологии / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова, Н. А. Дмитриева. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 79 с.
2. Гарус, Я. Н. Применение микровиброакустического и инфракрасного воздействия аппарата «Витафон-2» в комплексном лечении хронического генерализованного катарального гингивита / Я. Н. Гарус, Р. М. Антошкиева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 45–48.
3. Гарус, Я. Н. Комплексное лечение хронического генерализованного катарального гингивита средней тяжести с применением антисептика октенисепт, виброакустической и антиоксидантной терапии / Я. Н. Гарус, Р. М. Антошкиева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 24, № 4. – С. 93–94.
4. Дмитриева, Л. А. Современные аспекты клинической пародонтологии / Л. А. Дмитриева. – М. : МЕДпресс, 2001. – 128 с.
5. Логинова, Н. К. Микроциркуляция в тканях пародонта. Динамика функциональной терапии / Н. К. Логинова // Стоматология. – 1998. – № 1. – С. 25–27.
6. Методические указания по применению дезинфицирующего средства «Октенисепт» фирмы «Шюльке и Майр Гмбх» (Германия), М., 2002. – Режим доступа : <http://lib.gendocs.ru/docs/146300/index-2114.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 20.12.2012.
7. Соловьева, О. А. Лечение острых форм периодонтитов с использованием лазерного аппарата «Оптодан» / О. А. Соловьева, П. А. Савельев, В. Н. Новиков // Актуальные вопросы клинической стоматологии : мат-лы XLIV научно-практической конференции стоматологов Ставропольского края (г. Ставрополь, 7–9 апреля 2011 г.). – Ставрополь, 2011. – С. 205–207.
8. Федоров, В. А. «Витафон-2» – аппарат микровиброакустического и инфракрасного воздействия звуковой частоты / В. А. Федоров. – Режим доступа: <http://www.vsegdazdorov.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 20.02.2013.
9. Федоров, В. А. «Витафон». Лечение и профилактика заболеваний / В. А. Федоров. – СПб. : Вита Нова, 2002. – 248 с.
10. Царев, В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии / В. Н. Царев, Р. В. Ушаков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 143 с.

Гарус Яна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: (8652) 35-61-85, e-mail: postmaster@stigma.ru.

Антошкиева Роза Макшариповна, врач-стоматолог ГУ «Республиканская поликлиника», г. Назрань, соискатель кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Республика Ингушетия, 386100, г. Назрань, ул. Муталиева, д. 11, тел.: 8(928) 094-96-94, e-mail: antroza@inbox.ru.

О.В. Петрова¹, О.Б. Гордеева², С.А. Шашин^{1,3}, Д.Г. Тарасов¹

**РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ АКТИВИРОВАННОГО ВРЕМЕНИ
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОГЕНА
У ДЕТЕЙ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ**

¹ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, г. Астрахань

²ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, г. Москва

³ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Изучены референсные значения показателей системы гемостаза у детей Астраханской области в возрасте от 0 до 14 лет. В референсных значениях и интервалах активированного времени свертывания крови в исследуемых группах детей различий не выявлено. Референсные значения и интервалы активированного времени свертывания крови у детей не отличались от данных производителя. Не обнаружено достоверных различий между референсными значениями и интервалами фибриногена в исследуемых группах. Однако референсные интервалы фибриногена ниже, чем у производителя.

Ключевые слова: референсные значения, система гемостаза, дети.

O.V. Petrova, O.B. Gordeeva, S.A. Shashin, D.G. Tarasov

**THE REFERENCE VALUES OF ACTIVATED
IN BLOOD COAGULATION TIME AND FIBRINOGEN
IN CHILDREN OF THE ASTRAKHANIAN REGION**

The reference values of data of the hemostasis system in children of the Astrakhanian region at the age from 0 till 14 years. It was not revealed the distinctions in reference values and intervals of activated time in examined groups of children. The referential values and intervals of activated time in children did not differ from the data of manufacturer. It was not revealed the reliable distinctions between reference values and intervals of fibrinogen in examined groups. However, the reference intervals of fibrinogen were below, than in the manufacturer ones.

Key words: reference values, hemostasis system, children.

Введение. Для оценки нарушений в системе гемостаза используются скрининговые тесты: определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и содержания фибриногена (Ф) в плазме крови [1, 4, 5]. О степени нарушений в системе гемостаза судят по изменению АЧТВ и Ф в сравнении с их референсными интервалами.

Референсный интервал (РИ) – это ориентир, справочная информация, которая необходима врачу для правильной трактовки результата лабораторного исследования. Верхняя и нижняя границы РИ служат линиями раздела между здоровьем и болезнью в лабораторном смысле [2].

На сегодняшний день клинические лаборатории используют РИ, указанные в инструкциях к реактивам, полученные при обследовании населения стран-производителей реактивов (с их расовыми, этническими и географическими особенностями). Использование РИ, установленных на другой популяции, может привести к ошибкам при интерпретации результатов исследования.

В середине 90-х гг. XX в. Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам (США) рекомендовал клиническим лабораториям самостоятельно определить РИ для каждого теста, используемого для обследования населения, которое они обслуживают [7, 8].

В литературе описаны следующие способы установления РИ:

1) локальное установление: а) классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, обследование и расчет РИ; б) косвенный подход – использование для расчета РИ по результатам ранее обследованных в данной лаборатории пациентов, хранящимся в базе данных лаборатории за определенный период времени;

2) установление РИ по результатам проведенного мультицентрового исследования (в исследовании принимают участие одновременно несколько лабораторий);

3) перенос данных из справочной литературы и инструкции производителей реактивов и оборудования [2, 7, 8].

Разработка РИ для каждого вида анализа является трудоемким и дорогостоящим процессом. Однако каждая лаборатория обязана проверить эти данные и убедиться в том, что характеристики референсной популяции и уровень выполненных аналитических процедур в лаборатории и в используемых источниках сопоставимы. Особо остро стоит проблема определения РИ в педиатрической практике, для некоторых тестов РИ не разрабатывались. Поэтому определение РИ показателей системы гемостаза у детей Астраханской области является актуальным и своевременным.

Цель: установить РИ для АЧТВ и Ф у детей Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Для установления РИ был использован косвенный метод в качестве набора референсных групп: ретроспективный анализ 840 коагулограмм детей в возрасте от 0 до 14 лет, полученных в период с апреля 2009 г. по апрель 2011 г. Критерий включения в данное исследование – практически здоровые дети.

Определение АЧТВ и Ф в плазме крови у детей проводили на автоматическом коагулометре ACL 9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия). Для определения АЧТВ использован реактив с коалином, для определения Ф применен клотинговый метод (по Клауссу), согласно инструкциям производителя.

Данные обрабатывали общепринятыми методами статистики и выражали в виде \bar{X} (среднего значения) и SD (стандартное отклонение). Для оценки различий средних тенденций между группами использовали критерий Манна-Уитни (U). Для обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Интервалы для полученных результатов рассчитывались в виде $\bar{X} \pm 1,96SD$ (при нормальном распределении), результаты представлены в виде референсного значения (\bar{X}) и референсного интервала $\bar{X} \pm 1,96SD$ [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Известно, что значения РИ зависят от характеристики референсной группы [6], долабораторного преаналитического этапа исследования, лабораторного преаналитического этапа, аналитического этапа лабораторного исследования [2].

При формировании референсных групп учитывали следующее:

- этнические особенности населения Астраханской области, где проживают более 150 национальностей (наибольшие по численности этнические группы – русские, казахи и татары) [6];
- отсутствие в литературе данных о возрастных различиях в АЧТВ и Ф;
- наличие литературных данных об отсутствии половых различий АЧТВ и содержании Ф в плазме крови [4, 5].

Референсные группы были сформированы следующим образом: дети в зависимости от возраста были разделены на 14 групп (0–1, 1–2, 2–3, 3–4, 4–5, 5–6, 6–7, 7–8, 8–9, 9–10, 10–11, 11–12, 12–13, 13–14 лет). В каждой референсной группе по 60 человек (20 русских, из них – 10 мальчиков и 10 девочек; 20 казахов, из них – 10 мальчиков и 10 девочек; 20 татар, из них – 10 мальчиков и 10 девочек).

Стандартизация преаналитического долабораторного этапа была обеспечена подробной инструкцией для медицинского персонала по подготовке пациентов к исследованию системы гемостаза, инструкцией для среднего медицинского персонала по правилам взятия крови для исследования системы гемостаза, хранения и транспортировки биологического материала.

Забор венозной крови осуществляли в двухкомпонентные системы для взятия венозной крови «S-моноветты» с 3,2 % цитратом натрия (фирмы Sarsted, Германия).

Стандартизация преаналитического лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающего биологического материала в лабораторию (до центрифугирования на наличие сгустков и после центрифугирования – гемолиза) и пробоподготовкой (для получения плазмы пробирки с кровью центрифугировали 15 минут при 3 000 оборотов в минуту).

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена ежегодным техническим обслуживанием автоматического коагулометра ACL 9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия); предварительной калибровкой анализатора; ежедневной проверкой стабильности аналитической серии с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрिलाбораторного контроля качества.

Результаты исследования представлены в таблице.

Референсные значения и интервалы АЧТВ и Ф у детей

№	Референсные группы	n	Референсные значения (Хср) и интервалы (Хср ± 1,96SD)	
			АЧТВ (с)	Ф (г/л)
1.	0–1 года	60	31,16 (24,81–37,51)	3,08 (2,12–4,05)
2.	1–2 лет	60	30,95 (24,84–35,55)	2,93 (2,11–3,75)
3.	2–3 лет	60	30,88 (24,9–38,28)	2,88 (2,06–3,7)
4.	3–4 лет	60	31,77 (25,32–38,22)	2,92 (2,1–3,74)
5.	4–5 лет	60	30,74 (24,95–36,0)	3,02 (2,06–3,98)
6.	5–6 лет	60	31,8 (24,65–38,95)	2,89 (2,06–3,71)
7.	6–7 лет	60	31,72 (25,04–38,4)	3,01 (2,19–3,83)
8.	7–8 лет	60	31,31 (24,18–38,44)	3,05 (2,23–3,87)
9.	8–9 лет	60	31,05 (24,55–37,55)	2,86 (2,04–3,68)
10.	9–10 лет	60	31,78 (26,33–39,23)	2,98 (2,16–3,8)
11.	10–11 лет	60	31,29 (26,06–38,58)	2,95 (2,13–3,77)
12.	11–12 лет	60	30,99 (24,8–37,18)	3,0 (2,18–3,82)
13.	12–13 лет	60	31,67 (25,99–38,35)	2,99 (2,17–3,81)
14.	13–14 лет	60	31,94 (26,14–37,47)	3,06 (2,24–3,88)
РИ производителя			31,75 (25,1–38,40)	3,5 (2,2–4,96)

АЧТВ оценивает факторы «внутреннего пути» свертывания крови, используется для подбора антикоагулянтов прямого действия (гепарина) и контроля за гепаринотерапией [1, 4, 5]. Достоверных различий между средними значениями и интервалами АЧТВ в исследуемых группах не выявлено. Полученные средние значения и интервалы АЧТВ в исследуемых группах практически не отличались от значений и интервалов АЧТВ производителя.

Ф является первым фактором свертывания крови, имеет белковую природу, синтезируется в печени, период полужизни составляет 64–96 часов. Ф участвует в свертывании крови и является белком острой фазы. Снижение концентрации Ф в плазме наблюдается при врожденном дефиците Ф, печеночно-клеточной недостаточности, ДВС-синдроме, острых фибринолитических состояниях. Повышение концентрации Ф в плазме наблюдается при бактериальных инфекциях, травме и тромбозе [1, 4, 5].

В исследовании не обнаружено достоверных различий между средними значениями и интервалами Ф в исследуемых группах. Однако полученные средние значения и интервалы Ф у детей зафиксированы ниже данных производителя. Полученные интервалы Ф совпадают с данными других авторов [2].

Заключение. Полученные средние значения и интервалы АЧТВ и Ф могут быть использованы в качестве референсных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» г. Астрахань, так как были разработаны с учетом всех особенностей формирования референсных групп и стандартизацией всех этапов лабораторных исследований. Кроме того, приведенные средние значения и интервалы АЧТВ и Ф могут быть использованы как референсные в лабораториях Астраханской области при работе на автоматическом коагулометре ACL 9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия).

Список литературы

1. Вавилова, Т. В. Гемастазиология в клинической практике : пос. для врачей / Т. В. Вавилова. – СПб. : СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 92 с.
2. ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов / ред. Л. В. Коретникова. – М. : ФГУП «Стандартинформ», 2009. – 19 с.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
4. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. – М. – Тверь : ООО «Издательство “Триада”», 2005. – 227 с.
5. Момот, А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А. П. Момот. – СПб. : ФормаТ, 2006. – 208 с.
6. Степанов, В. В. Этнический и религиозный состав населения Приволжского федерального округа / В. В. Степанов // Миграционная ситуация в регионах России : мат-лы регионального семина-

ра (г. Чебоксары, 10–11 апреля 2003 г.) Выпуск второй. Приволжский федеральный округ / под ред. Ж. Зайончковской. – М. : РОО «Центр миграционных исследований», 2004. – С. 178–195.

7. Jung, B. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics : the CALIPER initiative / B. Jung, K. Adeli // Clin. Biochem. 2009. – Vol. 42. – P. 1589–1595.

8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved Guideline. – Third Edition. (CLSI document C28–A3, 28 (30)). – Wayne, PA, 2008.

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-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.

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.

Шашин Сергей Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, 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.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ «АСТРАХАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

«Астраханский медицинский журнал» публикует научные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы по всем разделам медицины. Статьи всех авторов публикуются бесплатно. Периодичность издания – 4 номера в год.

При предоставлении статьи в редакцию «Астраханского медицинского журнала» авторам необходимо строго соблюдать следующие правила.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.
2. Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также на электронном носителе. Текст печатается в формате А4 через 1 интервал (шрифт Times New Roman) с шириной полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

3. На первой странице одного экземпляра рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием автора, ответственного за контакты с редакцией (его фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

4. На первой странице рукописи указываются сопроводительные сведения: 1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края); 2) название статьи (по центру, заглавными буквами, размер шрифта 11); 3) имя, отчество, фамилия автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11).

5. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи.

6. Далее следует перевод на английский язык данных, указанных в пунктах 4 и 5, в той же последовательности.

7. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11. Возможна публикация на английском языке. Материал оригинальных статей должен включать в себя разделы: введение, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение. Объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, а объем обзорных статей – 16 страниц, включая таблицы, рисунки и список цитируемой литературы (не менее 20 названий – для оригинальных работ и не менее 30 названий – для обзоров). Все сокращения слов и аббревиатуры, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. Общепринятые сокращения должны приводиться в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – в соответствии с рекомендациями ИЮПАК. В статье должно быть использовано минимальное количество таблиц (обязательно с заголовками), графиков, рисунков или фотографий с подрисуночными подписями. Графики и диаграммы должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph». Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть представлены через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

8. После основного текста статьи должен следовать список литературы (размер шрифта 10), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей в списке необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название статьи, название журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов и название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22]. Список литературы должен быть современным и всесторонне отражать текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса.

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев 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.

9. Далее следует список литературы (References), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, название русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. Funkcional'nye proby v kardiologii [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bljejk P. G. Sovremennye predstavlenija ob anemii pri pochechnoj nedostatochnosti [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologija i dializ [Nephrology and dialysis]*, 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinhasov B. B. Sposob opredelenija biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti starenija [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostej studentov v adaptacii k uchebnoj dejatel'nosti. Avtoreferat dissertacii kandidata biologicheskikh nauk [The role of individual-typologic peculiarities of students in adaptation to academic work. Abstract of thesis of biological sciences candidate]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vjazovaja I. P., Timofeeva N. V. Issledovanie detoksirujushhej funkcii pečeni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detej s razlichnoj somaticheskoi patologiej [The investigation of liver detoxifying function according to restoring blood glutathione in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnyh trudov Astrahanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii [Collection of scientific works of the Astrakhan state medical academy]*, 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov, E. V. Voprosy organizacii statisticheskogo ucheta dejatel'nosti uchrezhdenij zdravoohraneniya po okazaniyu jekstrennoj medicinskoj pomoshhi naseleniju [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population.]. *Materialy nauchno-prakticheskoi konferencii «Zdorov'e naselenija v sovremennyh uslovijah» [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]*. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitija RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii jepidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naselenija Rossijskoj Federacii» [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

10. Статья должна быть тщательно выверена авторами.

11. Представление в редакцию для публикации работ уже опубликованных или отправленных в другие издания, не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение присланных рукописей.

13. Статьи, получившие отрицательное заключение рецензента, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

14. Статьи, оформленные с нарушением изложенных правил, редакцией не принимаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, АГМА, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2013

ТОМ 8

№ 4

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров

Литературное редактирование – И.В. Иванова

Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Подписан в печать – 30.12.2013

Уч. печ. л. – 7,4

Заказ № 3600

Тираж 500 экз. (Первый завод – 135 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе АГМА.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121