

№ 22 (117) 2011
Выпуск 16

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

**Журнал входит
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий,
выпускаемых в Российской Федерации,
в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук**

Учредитель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:

НИУ «БелГУ».
Издательско-полиграфический комплекс
НИУ «БелГУ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121
от 19 мая 2005 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
ЖУРНАЛА**

Главный редактор

Л.Я. Дятченко,
ректор НИУ «БелГУ», доктор
социологических наук, профессор

Зам. главного редактора

В.В. Соколев,
проректор по научной работе
НИУ «БелГУ»,
кандидат педагогических наук

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
доктор географических наук, профессор
кафедры мировой экономики
НИУ «БелГУ»

Е.Н. Кролевецкая,
кандидат педагогических наук,
доцент кафедры педагогики
НИУ «БелГУ»

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Главный редактор серии

О.А. Ефремова
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора

А.А. Должиков
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь

О.П. Лебедева
кандидат медицинских наук, доцент
(НИУ «БелГУ»)

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета
Медицина Фармация

Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Патогенетически значимые факторы аномальных маточных кровотечений в пубертатном периоде. **И.В. Калашикова, В.С. Орлова, О.К. Аджей** 5
Хроническая обструктивная болезнь легких и анемический синдром.

В.М. Провоторов, М.И. Ульянова 13
Возможности применения стресс-эхокардиографии у больных острыми формами ИБС. **Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов, А.С. Гриднева** 18

Суицидальное поведение в подростковом и юношеском возрасте. **В.В. Руженкова, В.А. Руженков** 26

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Изучение вклада гиперэкспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенез артериальной гипертензии. **К.А. Бочарова** 33

Патобиомеханические нарушения в позвоночнике при протрузиях и грыжах межпозвоночных дисков. **С.В. Новосельцев, Е.Л. Малиновский** 37

Биоэлектрическая активность головного мозга на фоне маточного кровотечения в подростковом возрасте. **В.С. Орлова, И.В. Калашикова** 44

Определение степени выраженности симптомов тревоги и интегративных диагностических индексов у больных артропатическим псориазом, получавших различные виды терапии. **Р.Г. Шаповалов, Л.В. Силина, И.И. Бобынцев, С.М. Яцун, Е.В. Письменная, Д.С. Сумина** 50

Традиционное лечение воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух. Анализ клинико-иммунологической эффективности. **В.И. Шутков** 57

Анализ трансформации интегративных индексов, характеризующих качество жизни и локальный статус больных чешуйчатом лишае и их изменения под влиянием традиционной терапии. **И.Н. Косарева, Л.В. Силина, И.И. Бобынцев, С.М. Яцун, Е.В. Письменная, Д.С. Сумина** 63

Предоперационная терапия при раке молочной железы ШБ стадии (T4N0-2M0) и ее влияние на рецепторный статус опухоли. **И.В. Сухотерин, Б.С. Коваленко, Н.В. Павлова, Д.В. Волков** 68

Отдаленные результаты комбинированного лечения больных ШБ стадии (T4N0-2M0) рака молочной железы. **И.В. Сухотерин, Б.С. Коваленко, Н.В. Павлова, Д.В. Волков** 73

У8Т-лимфоциты у пациентов старших возрастных групп. **И.В. Мирошниченко, В.Н. Столпникова, Т.В. Левашова, Е.А. Сорокина** 78

Роль и место эндоскопических вмешательств в лечении хронического панкреатита. **А.А. Карпачев, А.В. Солощенко, А.Ю. Хльнин, А.Л. Ярош, В.Д. Полянский** 83

Тактика лечения папиллярного рака щитовидной железы с максимально реализованным регионарным метастазированием. **В.В. Хвостовой, М.Д. Сычов, И.Л. Киселев, В.Е. Романищев, Ю.С. Ворона, В.Д. Луценко, А.А. Минаков** 88

Оценка эффективности влияния ритуксимаба на параметры иммунного статуса и клиническую симптоматику у больных с различными вариантами ревматоидного артрита. **А.В. Безгин, Л.А. Князева, Н.С. Мещерица, А.Н. Тилонова** 93

Изучение ассоциаций полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с количественными признаками хронического гломерулонефрита. **О.Н. Литовкина, Е.В. Некшелова, К.И. Процаев, М.И. Чурнов** 98

Изучение метеопротективных свойств препаратов с адаптогенным действием (мелаксен, мексикар и элтацина) у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. **Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, М.М. Тейблом, С.И. Логвиненко** 103

Анализ распределения аллелей гена HLA-DRB1 у больных хроническим миелодисплазией. **Е.Г. Овсянникова, З.М. Исраилова, Л.В. Заклякова** 110

Влияние реамберина на антирадикальную активность биоантиоксидантов трансферрина и ферритина у больных с тяжелой преэклампсией. **С.А. Кулакова, П.А. Карпов, А.П. Григоренко** 114

Распространенность вегетативной дисфункции и астении у больных хроническим вирусным гепатитом. **О.А. Ефремова, В.А. Руженков, Е.Е. Ярошенко, М.С. Митин** 119

Проблемы невынашивания беременности в Белгородской области. **А.Ю. Иванова, С.П. Пахомов, О.В. Головченко, О.П. Лебедева** 128

Влияние на состояние активности автономной нервной системы комбинированного лечения язвенной болезни при помощи биоуправляемой миллиметровой терапии и биоуправляемой цветостимуляции белым светом. **Ф.А. Пятакович, Т.И. Якунченко, В.И. Рязанова** 133

Члены редколлегии

- А.П. Григоренко**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Н.И. Жерякова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Е.Т. Жилкова**
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- В.Ф. Куликовский**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- В.Д. Луценко**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- О.О. Новиков**
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- В.С. Орлова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Т.В. Павлова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- И.П. Парфенов**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- С.П. Пахомов**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- К.И. Процаев**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Ф.А. Пятакович**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Т.А. Романова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- И.В. Стигач**
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Б.В. Трифионов**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- Ж.Ю. Чефранова**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- М.И. Чурносков**
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
- А.А. Шапошиков**
доктор биологических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет *О.А. Ефремова, Н.А. Гапоненко*
E-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 12.12.2011
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Impact
Усл. п. л. 34,41
Тираж 1000 экз.
Заказ 385

Подписной индекс в каталоге агентства
«Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в Издательско-полиграфическом комплексе
НИУ «БелГУ»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Цитокины ранней фазы воспаления у больных острой респираторной вирусной инфекцией. **Ю.В. Иванов, М.В. Штилов, В.В. Иванов 140**
Диссинхрония сердца при хронической сердечной недостаточности и хирургические методы ее лечения. **О.А. Осцова 146**
Некоторые изменения уровня противовоспалительных цитокинов при гриппе РН1N1. **Ю.В. Иванов, М.В. Штилов, В.В. Иванов 154**

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Оптимизация региональных критериев контроля стоматологической помощи, предоставляемой населению по программе обязательного медицинского страхования в республике Чувашия. **В.Г. Бутова, В.И. Бычков 160**
Особенности оказания первичной медико-санитарной помощи в сельской и городской местности. **М.А. Степчук, Т.М. Пинкус, Е.М. Господынько 168**
Анализ отношения практикующих врачей и студентов медицинских специальностей к физической культуре как средству профессиональной подготовки.
О.А. Брейкина 174
Гарвардский степ-тест в оценке функционального состояния юношей 17-18 лет.
Р.М. Воронин 182
Экологические условия в Тульской области и динамика массы тела новорожденных девочек. **Е.Д. Берестенко 186**
Направления дальнейшего развития первичной медико-санитарной помощи.
М.А. Степчук, Т.М. Пинкус, Е.М. Господынько 191

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Изучение биосовместимости сетчатых эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием для пластики дефектов передней брюшной стенки. **И.П. Парфенов, А.А. Должиков, Л.Я. Ярош, Я. Колтаков, А.В. Солошенко, Е.П. Битенская, Д.В. Герасименко, А.С. Молчанова 195**
Реконструктивная микрохирургия: эпигастральный нейральный лоскут.
А.В. Байтингер 202
Влияние ряда лекарственных растений на скорость интерстициального гуморального транспорта и лимфатического дренажа тканей. **Л.П. Свиридкина, С.Г. Топорова 208**
Изучение антиоксидантных свойств солей гуминовых кислот в экспериментальных исследованиях. **А.В. Бузлама, Ю.Н. Чернов, Ю.М. Дронова, М.А. Астанина 214**

ГЕНЕТИКА

Изучение полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота у спортсменов-волейболистов.
Ф.И. Собянин, И.К. Аристова, Н.А. Рудых, М.И. Чурносков 222

ФАРМАЦИЯ

Технология густого экстракта из травы первоцвета весеннего. **Г.М. Латыпова, Р.Я. Давлетшина, В.Н. Бубенчикова, З.Р. Романова 26**
Разработка методики количественного спектрофотометрического определения квасцов жженных в стоматологических пленках. **Н.Н. Гужва, Т.Т. Лихота, Т.И. Максименко, В.П. Зайцев 232**
Разработка технологии и анализ двухслойных суппозиторий в кровостанавливающего действия. **Т.Ф. Маринина, Л.Н. Савченко, А.Ю. Саенко, И.Я. Куль 235**

СТОМАТОЛОГИЯ

Прогноз изменений профилометрических параметров у подростков с дистальной окклюзией при различном типе роста. **С.А. Попов 239**
Внутриротовые проявления гастроэзофагальнорефлюксной болезни у детей.
Р.С. Назарян, Е.В. Карнаух 244
Показания к применению коллоидных адгезивных кремов для улучшения фиксации съёмных зубных протезов. **В.В. Трезубов, Л.Г. Косенко 249**
Исследование разрушения композиций, восстанавливающих целостность зубного ряда при одноосном растяжении. **А.А. Копытов, Е.А. Кузьмина, Д.А. Колесников, Е.Г. Колобова, А.В. Ямицкий 252**
Восприятие собственного здоровья стоматологическими больными до и после ортопедического лечения смещения нижней челюсти. **Н.В. Лапина 259**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Особенности функционирования природного очага Крымской геморрагической лихорадки на юге России. **Ю.М. Тохов, А.Р. Эльканова, И.В. Чумакова 264**

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Виртуальная оценка риска развития ишемической болезни сердца у носителей полиморфных кардиогенов. **В.М. Никитин, О.А. Ефремова, Е.А. Липунова, Д.А. Анохин, И.И. Иванов, М.И. Постельник 269**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Случай остеопетроза у ребёнка 1 года 7 месяцев. **Т.А. Романова, Е.В. Подсвинова, Н.Я. Сысоева, Л.В. Рубцова, Е.И. Руднева, Л.Н. Восковская, Ю.В. Махонина 274**
Редкий случай в практике врача терапевта-первичная легочная гипертензия.
О.А. Ефремова, С.И. Логвиненко, М.А. Бочарова, Н.А. Губарева 281

Сведения об авторах 285

Информация для авторов 291

№ 22(117) 2011
Issue 16

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Founder:

Federal state autonomous educational establishment of higher professional education «Belgorod National Research University»

Publisher:

Belgorod National Research University, Belgorod National Research University Press

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media ПИ № ФС 77-21121 May 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Editor-in-chief

L.J. Djatchenko,

Rector of Belgorod National Research University, doctor of sociological sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

V.V. Sokorev,

Vice-rector for scientific research of Belgorod National Research University, candidate of pedagogical sciences

Assistant Editors

V.M. Moskovkin,

Doctor of geographical sciences, Professor of world economy department Belgorod National Research University

E.N. Krolevetskaya,

Candidate of pedagogical sciences, associate professor of Pedagogics department of Belgorod National Research University

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Editor-in-chief of the series

O.A. Efremova

Doctor of medicinesciences, Professor (Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor

A.A. Dolzhikov

Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

Responsible secretary

O.P. Lebedeva

Candidate of medicine sciences (Belgorod National Research University)

Members of editorial board

A.P. Grigorenko

Doctor of of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

N.I. Zhernakova

Doctor of medicine sciences, Professor (Belgorod National Research University)

E.T. Zhilaykova

Doctor of pharmacysciences, Professor (Belgorod National Research University)

**Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy**

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

REVIEWS

Pathogenetic significance of factors that cause abnormal uterus bleedings in adolescence. **I.V. Kalashnikova, V.S. Orlova, K.O Adjei 5**

Chronic obstructive pulmonary disease and anemic syndrom. **V.M. Provotorov, M.I. Ulyanova 13**

Potential advantages of using stress-echocardiography in patients with acute form of ischemic heart disease. **D.N. Perutsky, T.I. Makeeva, S.L. Konstantinov, A.S. Gridneva 18**

Suicidal behaviour in adolescent and junior ages. **V.V. Ruzhenkova, V.A. Ruzhenkov 26**

CLINICAL MEDICINE

The study of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines contribution in pathogenesis of arterial hypertension. **K.A. Bocharova 33**

Pathobiomechanical disturbances in vertebrae in cases of protrusions and vertebral hernias. **S.V. Novoseltsev, E.L. Malinovsky 37**

Bioelectric activity of the brain against uterus bleeding at teenage age. **V.S. Orlova, I.V. Kalashnikova 44**

An identification of anxiety symptoms and integrative diagnostic indexes at patients with arthropathic psoriasis receiving different types of therapy. **R.G. Shapovalov, L.V. Silina, I.I. Bobincev, S.M. Yatsun, E.V. Pismennaya, D.S. Sumina 50**

Traditional treatment of maxillary sinuses inflammatory diseases. The analysis of clinical and immunological efficiency. **V.I. Shutov 57**

The analysis of the life quality and the local state integrative indexes transformation in psoriatic patients and its' changes under the influence of traditional therapy.

I.N. Kosareva, L.V. Silina, I.I. Bobincev, S.M. Yatsun, E.V. Pismennaya, D.S. Sumina 63

Effect of preoperative treatment for III B-stage (T₄N₀-2M₀) breast cancer on receptor's status as prognostic factor of metastasis and survival. **I.V. Sukhoterlin, B.S. Kovalenko, N.V. Pavlova, D.V. Volkov 68**

The afterhistory results of combine treatment for III B-stage (T₄N₀-2M₀) breast cancer. **I.V. Sukhoterlin, B.S. Kovalenko, N.V. Pavlova, D.V. Volkov 73**

γδT-lymphocytes in in elderly patients. **I.V. Miroshnichenko, V.N. Stolpnikova, T.V. Levashova, E.A. Sorokina 78**

The role of endoscopic treatment of chronic pancreatitis. **A.A. Karpachev, A.V. Soloshenko, A.Yu. Chlinin, A.L. Yarosh, V.D. Polyanskiy 83**

Clinical management of papillary thyroid carcinoma with mostly regional metastasis.

V.V. Chvostovoy, M.D. Cychov, I.L. Kiselev, V.E. Romanischev, Y.S. Vorona, V.D. Luchenco, A.A. Minakov 88

The efficiency of rituximab influence on the index of immune status and clinical symptoms in patients with different variants of rheumatoid arthritis. **A.V. Bezgin, L.A. Knyazeva, N.S. Mescherina, A.N. Timonova 93**

Study of population genetic-characteristics of vasoactive hormones genes at patients with chronic glomerulonephritis. **O.N. Litovkina, E.V. Nekipelova, K.I. Proshchaev, M.I. Churnosov 98**

Research of meteoprotective properties of medicines with adaptogenic activity (melaxen, mebicar, eltacin) in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease.

R.M. Zaslavskaya, E.A. Sheherban, M.M. Tejblum, S.I. Logvinenko 103

Analysis of distribution of alleles of HLA- DRB1 gene at patients with chronic myeloid leukemia. **E.G. Ovsyannikova, Z.M. Israpilova, L.V. Zaklyakova 110**

Reamberin's influence to bioantioxidants transferrin's and ferritin's activity at patients with severe preeclampsia. **S.A. Kulakova, P.A. Karpov, A.P. Grigorenko 114**

Astheno-vegetative syndrome at patients with the chronic virus hepatitis. **O.A. Efremova, V.A. Ruzhenkov, E.E. Yaroshenko, M.S. Mitin 119**

Problems of interruption of pregnancy in the Belgorod region. **A.U. Ivanova, S.P. Pachomov, O.V. Golovchenko, O.P. Lebedeva 128**

Influence on condition of the autonomous nervous system of combined treatment of peptic ulcer using of biocontrol millimeter therapy and biocontrol colour stimulation by white light.

F.A. Pyatakovich, T.I. Yakunchenko, V.I. Ryazanova 133

Cytokines early phase of inflammation in patients with acute respiratory viral infections. **U.V. Ivanov, M.V. Shipilov, V.V. Ivanov 140**

Dyssynchrony of the heart in chronic heart failure and surgical methods of treatment. **O.A. Osipova 146**

V.F. Kulikovskiy
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.D. Lutsenko
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O. Novikov
Doctor of pharmacosciences, Professor
(Belgorod National Research University)

V.S. Orlova
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.V. Pavlova
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.P. Parfenov
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P. Pachomov
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod State University)

K.I. Proshchayev
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

F.A. Pjatakovich
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

T.A. Romanova
Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

I.V. Spichak
Doctor of pharmacy,
Professor (Belgorod National Research
University)

B.V. Triphonov
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

Z.Y. Chephranova
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

M.I. Churnosov
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

A.A. Shaposhnikov
Doctor of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

Dummy layout by *O.A. Efremova*,
N.A. Gaponenko
e-mail: efremova.bgu@gmail.com, doctor_ol@bk.ru

Passed for printing 12.12.2011
Format 60×84/8
Typeface Georgia, Impact
Printer's sheets 34.41
Circulation 1000 copies
Order 385

Subscription reference
in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at BNRU Publishing-
polygraphic complex
Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

Some changes of anti-inflammatory cytokines in influenza PH1N1. *U.V. Ivanov*,
M.V. Shipilov, *V.V. Ivanov* 154

HEALTH ORGANIZATION AND HEALTH-PRESERVATION

Optimization of regional criteria control of dental care, provided to the public by the compulsory health insurance program in the Chuvash republic. *V.G. Butova*,
V.I. Bychkov 160

Features for primary health care in rural and urban areas. *M.A. Stepchuk*, *T.M. Pinkus*,
E.M. Gospodyenko 168

Analysis of relation of attending physicians and students of medical specialties to the physical culture as mean of professional training. *O.A. Breykina* 174

The Harvard step-test in the estimation of the functional condition of young men of 17-18 years. *R.M. Voronin* 182

Environmental conditions in Tula region and dynamics of body mass of newborn girls.
E.D. Berestenko 186

The future direction of primary health care. *M.A. Stepchuk*, *T.M. Pinkus*,
E.M. Gospodyenko 191

EXPERIMENTAL MEDICINE

Biocompatibility investigation of diamond-like carbon-coated mesh applied in abdominal wall hernia surgery. *I.P. Parfenov*, *A.A. Dolzhikov*, *A.L. Yarosh*, *A.A. Kolpakov*,
A.V. Soloshenko, *E.P. Bitenskaya*, *D.V. Gerasimenko*, *A.S. Molchanova* 195

Reconstructive microsurgery: epigastric nerve flap. *A.V. Baitinger* 202
Influence of some herbs on the interstitial humoral transport speed and the lymphatic drainage of tissues. *L.P. Sviridkina*, *S.G. Toporova* 208

The experimental studying of humic acid salt's antitoxic properties. *A.V. Buzlama*,
U.N. Chernov, *U.M. Dronova*, *M.A. Astanina* 214

GENETICS

The study of gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase in athletes, volleyball players. *F.I. Sobaynin*, *I.K. Aristova*,
N.A. Rudykh, *M.I. Churnosov* 222

PHARMACY

Technology for obtaining dense extract from the herbaceous part of *primula officinalis*.
G.M. Latypova, *R.Ya. Davletshina*, *V.N. Bubenchikova*, *Z.R. Romanova* 226

Development of quantitative spectrophotometric detection of exsiccated alum in stomatological films. *N.N. Guzhva*, *T.T. Lihota*, *T.I. Maximenko*, *V.P. Zaitsev* 232

Development of technology and the analysis of two-layer suppositories with hemostatic action. *T.F. Marinina*, *L.N. Savchenko*, *A.J. Saenko*, *I.J. Kul* 235

STOMATOLOGY

Forecast changes of profilometric parameters in adolescents with distal occlusion in different type of growth. *S.A. Popov* 239

Intraoral manifestations of GERD in children. *R.S. Nazaryan*, *E.V. Karnauh* 244

Indications for use of colloid adhesive creams for improvement fixation of removable dentures. *V.V. Trezubov*, *L.G. Kosenko* 249

Investigation of the destruction of composites, restoring the integrity of the dentition in uniaxial tension. *A.A. Kopytov*, *E.A. Kuzmina*, *D.A. Kolesnikov*, *E.G. Kolobova*,
A.V. Jamchinsky 252

Perception of own health by dental patients before and after orthopedic treatment of mandible displacement. *N.V. Lapina* 259

EPIDEMIOLOGY

Features of functioning of the natural centre Crimean hemorrhagic fevers in southern Russia.
Yu. M. Tokhov, *A.R. Elcanova*, *I.V. Chumakova* 264

NEW TECHNOLOGIES

Virtual risk evaluation for ischemic heart disease in carriers of the polymorphic cardiac genes. *V.M. Nikitin*, *O.A. Efremova*, *E.A. Lipunova*, *D.A. Anohin*, *I.I. Ivanov*,
M.I. Postelnik 269

CLINICAL CASES

Case of marble bone disease in child of 1 year 7 months old. *T.A. Romanova*,
E.V. Podsvirova, *N.Ya. Sysoeva*, *L.V. Rubtsova*, *E.I. Rudneva*,
L.N. Voskovskaya, *Yu.V. Mahonina* 274

Rare case in practice of physician -primary pulmonary hypertension. *O.A. Efremova*,
S.I. Logvinenko, *M.A. Bocharova*, *N.A. Gubareva* 281

Information about Authors 285

Information for Authors 291

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК: 618.14-008.6

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

И.В. КАЛАШНИКОВА
В.С. ОРЛОВА
О.К. АДЖЕЙ

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: Ira_vrach@mail.ru

В статье представлены данные литературы отечественных и зарубежных авторов, касающиеся терминологии, распространённости, патогенеза и факторов риска дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода. Согласно современным взглядам, основу патогенеза составляет нарушение функции регуляторных центров головного мозга: гипоталамо-гипофизарной системы, что является отражением возрастных особенностей подросткового организма – физиологической незрелости регуляторных центров и их неустановившихся связей с яичниками. Особую значимость придают дефекту обратной отрицательной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной области центральной нервной системы. Несмотря на увеличение уровня эстрогенов, секреция фолликулостимулирующего гормона продолжается, не снижаясь, что стимулирует рост пула фолликулов. Сохранение секреции фолликулостимулирующего гормона на более высоком уровне, чем это необходимо, тормозит выделение и развитие из их числа доминантного фолликула, а, значит, исключается процесс овуляции с дальнейшим образованием желтого тела и выработкой прогестерона, который определяет нормальное отторжение эндометрия.

Ключевые слова: девушки-подростки, дисфункциональные маточные кровотечения пубертатного периода, причины, факторы риска.

В последние два десятилетия на фоне ухудшения социально-экономических условий проживания для большей части населения Российской Федерации, усугубления экологической обстановки, осложнения демографической ситуации ученые обратили внимание на устойчивую негативную тенденцию в состоянии здоровья подростков. Подростки 15-17 лет относятся к той возрастной группе, которая в ближайшее десятилетие будет определять не только экономический потенциал государства, но воспроизводство населения и здоровье будущих поколений. По сути, здоровье подрастающего поколения – важнейший элемент национального богатства страны. В связи с этим резко выросла медико-социальная значимость проблемы охраны репродуктивного здоровья населения, профилактика и лечение гинекологических заболеваний, начиная с пубертатного возраста.

В подростковом возрасте особенно уязвима нейроэндокринная система, поскольку в этом периоде происходит становление её функциональной активности [5, 7]. Многие отечественные и зарубежные авторы отмечают возрастающую частоту нарушений менструального цикла – основного гаранта состоятельности женской репродуктивной функции [6, 16, 18, 27, 41, 44, 46]. В.В. Бодрова (2005) указывает, что по данным профилактических осмотров 2002 года в России гинекологическая заболеваемость девочек-подростков составила 114%, при этом среди гинекологических



заболеваний наиболее часто встречаются воспалительные заболевания половых органов и отклонения формирования репродуктивной системы. Заболеваемость девочек-подростков 15-18 лет нарушениями менструального цикла возросла за 1992-2002 годы в 3,4 раза [3]. По данным В.С. Орловой и соавт. за период 1999–2008 гг. частота функциональных нарушений менструального цикла среди девушек 15–17 лет выросла в 2,2 раза, среди подростков 10–14 лет – в 5,3 раза [15].

Одной из наиболее важных и клинически манифестных форм нарушений менструальной функции являются маточные кровотечения пубертатного периода, известные ранее в нашей стране как ювенильные. Более привычный термин изменён в последнее время в соответствии с рекомендациями Международной классификации болезней X-го пересмотра. Ввиду многообразия условий и причин для возникновения маточных кровотечений в зарубежной литературе для их обозначения чаще употребляется термин «аномальные маточные кровотечения» [29, 35, 36, 42, 47].

Независимо от терминологии, в каждом случае подразумевается патологическое кровотечение, обусловленное нарушением отторжения эндометрия у девушек в период жизни от момента менархе до 18 лет, которые возникают с частотой более чем 1 раз в 21 день, продолжаются более 7 дней или сопровождаются потерей крови в объеме более 80 мл. [24, 31, 37, 48]. Эти маточные кровотечения по своему характеру являются дисфункциональными и обусловлены нестабильностью гормонального гомеостаза. Однако, чтобы поставить диагноз, первоначально необходимо доказать отсутствие органических заболеваний половой сферы (доброкачественные и злокачественные опухоли, полипы эндометрия, прервавшаяся беременность) или системных заболеваний организма (заболевания крови, печени, выраженная гипертензия), которые также могут сопровождаться маточным кровотечением. Указанный принцип, как у нас в стране, так и за рубежом, является основополагающим, поэтому дисфункциональные маточные кровотечения являются «диагнозом исключения» [39, 45].

Благодаря экспериментальным и клиническим исследованиям во второй половине прошлого века, патогенез маточных кровотечений к настоящему времени достаточно детально изучен. Согласно современным взглядам, его основу в пубертатном периоде составляет нарушение функции регуляторных центров головного мозга – гипоталамо-гипофизарной системы, что является отражением возрастных особенностей подросткового организма – физиологической незрелости регуляторных центров и их неустановившихся связей с яичниками. Особую значимость придают дефекту обратной отрицательной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной области центральной нервной системы. Несмотря на увеличение уровня эстрогенов, секреция фолликулостимулирующего гормона продолжается, не снижаясь, что стимулирует рост пула фолликулов. Сохранение секреции фолликулостимулирующего гормона на более высоком уровне, чем это необходимо, тормозит выделение и развитие из их числа доминантного фолликула, а, значит, исключается процесс овуляции с дальнейшим образованием желтого тела и выработкой прогестерона, который определяет нормальное отторжение эндометрия. Процесс становления овуляции формируется постепенно и даже спустя 5 лет после менархе овуляторный цикл имеют не более 80% девушек [9, 10, 11, 17, 19, 32, 33].

Функциональное состояние высшей нервной деятельности, управляющей регуляторными механизмами репродуктивной системы, в период полового созревания неустойчиво; выработка дифференцировок в коре головного мозга и, особенно, гипоталамо-гипофизарных центрах недостаточна. Матка еще не завершает своего окончательного развития, ее рецепторы несовершенны, потенциал восприятия маткой раздражений и проведения их в центральную нервную систему выражен слабо. При этом гипофиз получает извращенные импульсы и в нем не координируется синтез гонадотропных гормонов; превалирует выработка фоллитропина, а лютропин и пролактин не продуцируются в достаточной мере. Действующие на этом фоне различные внешние и внутренние раздражители могут легко нарушать регуляторные механизмы репродуктивной системы, препятствуя установлению ее стереотипа и сопровождаясь маточным кровотечением.

Гормональная функция яичников в этот период у девочек выражена недостаточно за счет несовершенства рецепторного аппарата, вследствие чего

нарушается фолликуло- и стероидогенез, а кровотечения чаще всего носят гипоэстрогенный характер. Длительное монотонное воздействие невысокого уровня эстрогенов обуславливает некробиотические процессы в эндометрии, что сопровождается появлением кровотечения. Принимая во внимание, что механизм кровотечения связан не с резким падением гормонов, как это бывает при нормальной менструации, следовательно, эндометрий отторгается не одновременно, а на отдельных участках, поэтому кровотечения чаще бывают необильными. Поскольку уровень эстрадиола недостаточно высокий для быстрой регенерации эндометрия, кровотечения продолжительны по времени. Наряду с этим обсуждается вопрос о роли самого эндометрия в возникновении кровотечения. Предполагается, что в развитии кровотечения на уровне эндометрия имеют значение эндокринные, гемостазиологические, а также иммунологические механизмы.

Значительно реже (преимущественно у девушек повышенного питания) в подростковом возрасте встречается гиперэстрогенный тип кровотечения, более характерный для климактерического периода. Научными исследованиями данной проблемы, проведенными в последние годы под руководством Е.В. Уваровой (2005, 2007), доказано существование и нормоэстрогенного типа дисфункционального маточного кровотечения, который по данным авторов встречается в 37,5% случаев, гипоэстрогенный – в 41,3 %, гиперэстрогенный тип – в 21,2% случаев. При определении типа кровотечения авторы учитывали несколько критериев: уровень эстрадиола, определяющего степень половой зрелости, кортизола – основного гормона стресса, характер и соответствие физического и полового развития пациентки, размеры матки и состояние эндометрия, а также психологический статус.

Установлено, что для гипоэстрогенного типа маточного кровотечения характерно снижение концентрации эстрадиола в крови ниже возрастных нормативных значений, дисгармоничное развитие, маленькая матка с тонким эндометрием, повышенный уровень кортизол в плазме крови, что даёт основание авторам предполагать о постоянной готовности пациенток к стрессовым реакциям. Пациенткам с нормоэстрогенным типом кровотечения присуще гармоничное развитие, меньшие по отношению к возрастной норме размеры матки при нормативном содержании эстрадиола, повышенный уровень кортизола, свидетельствующий о высокой вероятности эмоционально-стрессового происхождения нормоэстрогенных маточных кровотечений.

В случае гиперэстрогенного типа кровотечения уровень эстрадиола превышал в полтора раза возрастную норму, этих пациенток отличает физическая акселерация и дисгармоничное ускорение развития эффекторных органов и тканей репродуктивной системы. Авторы полагают, что этот тип маточных кровотечений обусловлен задержкой формирования полноценного взаимодействия заинтересованных звеньев центральной нервной системы. Нормальный уровень концентрации кортизола заставил их усомниться в значимости психологического дистресса в происхождении кровотечений этого типа [23, 24].

Однако нельзя не согласиться с мнением Р.А. Саидовой (2007) в том, что подобное деление кровотечений на гипо-, нормо- и гиперэстрогенные по уровню эстрогенов в момент кровотечения весьма условно, поскольку оно обычно разворачивается на фоне спада гормонов. Важно учитывать уровень эстрогенов, предшествующий кровотечению, оценивая по данным ультразвукового сканирования величину эндометрия, объем яичников, состояние фолликулярного аппарата в яичниках.

Единой классификации маточных кровотечений пубертатного периода, принятой на международном уровне, до настоящего времени не разработано. В повседневной практике при определении типа маточного кровотечения врач руководствуется обычно особенностями клинической картины – полименорея, метроррагия и менометроррагия.

Выраженный интерес к проблеме маточных кровотечений в пубертатном периоде со стороны учёных обусловлен достаточно высокой их распространенностью: от 20% до 30-48% в структуре гинекологической заболеваемости девушек-подростков [2, 8, 12, 26, 30, 40]. Установить истинную частоту маточных кровотечений сложно,



поскольку отсутствует учёт данной нозологической формы официальной статистической отчётностью на государственном уровне. Поэтому вся статистика относительно данной патологии основана лишь на клинических выборках, что и объясняет столь широкий разброс показателей, которые определяются при подобном подходе масштабностью конкретного клинического учреждения. Кроме того, как показывают практические наблюдения, нередко обращение родителей или самой пациентки к специалистам в подобных ситуациях игнорируется. Социальная значимость данной патологии определяется тем, что кровотечения являются причиной временной или стойкой утраты трудоспособности и негативно влияют на их будущую репродуктивную способность.

Наряду с тенденцией к увеличению общего числа маточных кровотечений, имеются наблюдения, свидетельствующие об увеличении удельного веса тяжелых форм, представляющих в отдельных случаях угрозу жизни подростков. Для них характерно затяжное течение с рецидивами, особенно при отсутствии противорецидивного корригирующего лечения. В последующем они приводят к стойким нарушениям менструальной и генеративной функции, гормонально обусловленным заболеваниям, могут сопровождаться вторичной постгеморрагической анемией, нарушениями свертывающей и антисвертывающей системы крови, развитию ДВС-синдрома. Результаты отдалённых наблюдений показывают, что в репродуктивном периоде от 35,5% до 82% из числа этих пациенток страдают первичным бесплодием, преимущественно эндокринного генеза, каждая десятая (10,4%) – привычным невынашиванием и лишь каждая десятая имеет ребенка. У 5,3% формируется синдром поликистозных яичников, у 2,4% развивается предрак и рак эндометрия [34, 39].

Как упоминалось выше, основу этиопатогенеза дисфункциональных маточных кровотечений пубертатного периода составляет физиологическая незрелость нейроэндокринной регуляции менструального цикла и неполноценность координирующего воздействия гипоталамо-гипофизарной оси. Вследствие присущей ей выраженной лабильности и особой чувствительности, любой неблагоприятный фактор эндогенного или экзогенного происхождения может спровоцировать декомпенсацию её функциональной деятельности. Практика показывает, срыв могут вызвать даже малые стрессорные воздействия в виде гиперинсоляции, эпизоды акклиматизации при перемене климатогеографической зоны и часовых поясов, физические перегрузки, психоэмоциональные напряжения. Среди факторов, способствующих возникновению кровотечений, имеют значение неблагоприятное течение перинатального периода, острые и хронические инфекции, хронические соматические заболевания, нарушения витаминного или минерального баланса, нарушение функции других эндокринных желез – щитовидной железы, надпочечников, а также генетические, экологические факторы, которые тесно связаны между собой [1, 4, 13, 14, 43].

Ю.А. Гуркин (2000) обращает внимание на значимость перинатального периода в становлении менструальной функции. Осложненное угрозой прерывания, гестозами течение беременности у матери, внутриутробные инфекции, внутриутробная гипоксия плода и асфиксия в родах, внутричерепные осложнения, как следствие родовой травмы являются фоном для развития в подростковом возрасте эндокринных дисфункций, в частности маточных кровотечений. Указанные последствия обусловлены воздействием в антенатальном периоде неблагоприятных факторов на центральные регулирующие звенья либо непосредственно на гонады. По данным Л.В. Ткаченко (2002) у 87% матерей пациенток, страдающих маточным кровотечением, беременность и роды протекали с осложнениями [22].

Е.В. Уварова (2005) к факторам повышенного риска относит отсутствие у подростка рационального режима дня, несбалансированное нерегулярное питание, недостаток в продуктах питания витаминов, микроэлементов, особенно магния и цинка.

Многими авторами единодушно подчеркивается негативная роль хронических воспалительных процессов у девочек. Токсическое и иммуносупрессивное влияние микробных и вирусных агентов может привести к возникновению маточного кровотечения и к его рецидиву. Среди инфекционных заболеваний большой удельный

вес занимают простудные заболевания, в пубертатном возрасте чаще отмечаются тонзиллиты (42%) и острые респираторные заболевания (61,3%). Хронический тонзиллит приводит к снижению иммунных резервов организма, а острые инфекционные заболевания, сопровождающиеся интоксикацией, могут оказывать неблагоприятное воздействие, как на гипоталамические центры, так и непосредственно на яичники и рецепторный аппарат матки. Девочки-подростки, страдающие хроническим тонзиллитом, составляют группу высокого риска по возникновению рецидивирующих маточных кровотечений. Эпидемический паротит, краснуха могут вызывать непосредственное поражение фолликулярного аппарата яичников, а при длительном влиянии приводят к истощению резервных возможностей и угнетению их функции. Вирус гриппа и гемолитический стрептококк, приводят к выраженным изменениям не только яичников, но и эндометрия [23].

Большое значение в развитии маточных кровотечений у подростков придают хронической соматической патологии: заболеваниям щитовидной железы, печени, почек, сахарному диабету, изменениям иммунного статуса [14, 28]. Е.А. Богданова (2000) большую роль отводит функциональным нарушениям щитовидной железы, которые активизируют гипоталамические структуры головного мозга, повышают кровоточивость капилляров, снижают сократительную способность миометрия, способствуя развитию маточных кровотечений у подростков.

Патология печени может способствовать развитию несостоятельности системы гемостаза в связи с нарушением синтеза плазменных факторов свертывающейся системы крови и системы фибринолиза. Однако Р.А. Саидова и А.Д. Макацария (2008), изучая систему гемостаза, пришли к заключению, что нарушения свертывающей системы крови могут быть первоначальной причиной маточных кровотечений, поэтому авторы рекомендуют проводить более детальное изучение системы гемостаза, для дифференциальной диагностики заболеваний крови и печени. По их данным у 65% пациенток пубертатного возраста, страдающих рецидивирующими маточными кровотечениями, выявляются врожденные или приобретенные нарушения гемостаза, среди которых более 75% приходится на тромбоцитопатии.

В литературе последних лет развитие нарушений гемостаза связывают с локальной продукцией цитокинов, являющихся посредниками межклеточных взаимодействий, регуляторами кроветворения и иммунного ответа [21]. Т.А.Сивохина (2007) и Л.С.Сотникова и соавт. (2008) выявили у пациенток пубертатного возраста на фоне маточного кровотечения нарушения иммунного статуса в виде дефицита Т-клеточного звена иммунитета, который сопровождается дисбалансом продукции цитокинов.

Не менее важную роль в генезе маточных кровотечений у подростков играет обостренное реагирование девушек на психологические стрессовые ситуации и перегрузки, что специалисты связывают с повышенной чувствительностью функциональных систем организма к внешним воздействиям в этот переходный возрастной период, когда идет становление системы адаптации. Хронические эмоциональные нагрузки и особенно отрицательные (ссоры с родителями, конфликты в школе, уход отца из семьи, алкоголизм в семье) приводят к истощению внутренних ресурсов организма, снижению работоспособности, а при длительно текущем стрессе – к соматическим нарушениям, в частности в гипоталамо-гипофизарно-яичниковом комплексе. Извращения стрессорной реакции, появившиеся в пубертате, нередко сохраняются и в репродуктивном периоде, поддерживая тем самым пролонгацию эндокринных нарушений [20, 25].

Б.Е. Микиртумов (1985) и его последователи установили, что в этиологии маточных кровотечений пубертатного периода неблагоприятные факторы окружающей среды действуют в комплексе с факторами биологического порядка, при этом психогенные факторы могут иметь обуславливающее и разрешающее значение. Одним из условий их патогенности является повторное воздействие психологических стрессов на протяжении препубертатного и пубертатного периода. В подобных условиях формируется состояние хронического эмоционального напряжения, и нарушаются церебральные интегративные механизмы.



Н.В. Шевчик и соавт. (2002), проведя медико-психологическое обследование больных с нарушением менструального цикла, возникшим после перенесенной стрессовой ситуации, обнаружили в крови повышение уровня бета-эндорфинов, адренокортикотропного гормона, пролактина, надпочечниковых стероидных гормонов, нарушение пульсирующей секреции релизинг-гормонов гипофиза, приводящее к снижению уровня секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Активация дофаминэргической системы на фоне недостатка микроэлементов и кальция свидетельствуют, по их мнению, о значительной напряженности гипоталамического звена.

Е.Б. Гайворонская (2003), изучая психосоматические аспекты маточных кровотечений пубертатного периода, выявила у пациенток широкий спектр разнообразных отклонений психологического статуса в виде депрессивных состояний, истероидных реакций, различного рода фобий, подтвердивших постулат о том, что соматические заболевания возникают у лиц со специфическими качествами личности.

Таким образом, незрелость центральных механизмов, регулирующих становление менструальной функции в пубертатном периоде, в настоящее время является определяющей причиной дисфункциональных маточных кровотечений в этом возрасте. Ситуацию усугубляют многочисленные неблагоприятные факторы, в том числе социальные, действующие многократно или хронически, либо остро, но обладающие большой силой воздействия, предшествующие появлению кровотечения, особенно в случаях наличия генетической предрасположенности к аномальному функционированию репродуктивной системы.

Литература

1. Алиева, Н.А. Особенности полового развития девушек-подростков с ожирением / Н.А. Алиева, Н.С. Омаров // Журнал «Медицина. Наука и Практика». – Махачкала. – 2005. – №1. – С.22-24.
2. Богданова, Е.А. Гинекология детей и подростков / Е.А. Богданова. – М.: МИА, 2000. – 332 с.
3. Бодрова, В.В. Репродуктивное здоровье и сексуальное поведение детей и подростков России в период социально-экономических реформ // Политика народонаселения: настоящее и будущее / под редакцией В.В. Елизарова, В.Н. Архангельского. – М.: МАКС Пресс, 2005. – С.101-111.
4. Гуркин, Ю.А. Концепция "перинатального следа" в детской гинекологии Ю.А. Гуркин // Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии – М., 2000.-С.55.
5. Дедов, И.И. Половое развитие детей: норма и патология / И.И. Дедов, Т.В. Семичева, В.А. Пепщжова. – М., 2002. – С.22-26; 28-34.
6. Долженко, И.С. К вопросу об оценке репродуктивного здоровья девочек по данным профилактических осмотров / И.С. Долженко, Е.А. Богданова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 3. – С.6-8.
7. Казначеев, В.П. Гормональные механизмы влияния медико-социальных факторов на репродуктивную систему у девушек-подростков / В.П. Казначеева, Е.В. Ладунова, В.Г. Селятницкая // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – №1 (111). – С.21-26.
8. Коколина, В.Ф. Рентгенокраниография в диагностике ювенильных маточных кровотечений / В.Ф. Коколина, Е.В. Ионова, П.Д. Хазов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №2. – С.39-44.
9. Коколина, В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина // М.: МИА.-2007.-С.154-212.
10. Крымская, М.Л. Значение гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе нарушений менструальной функции / М.Л. Крымская // Гинекология. – 2005. – Т.7. – №5-6. – С.268-269.
11. Кузнецова, М.Н. Ювенильные маточные кровотечения : руководство по эндокринной гинекологии ; под ред. Е.М. Вихляевой / М.Н. Кузнецова. – М.: Мед. информ. Агенство, 2006. – С.274-292.
12. Кустаров, В.Н. Дисфункциональные маточные кровотечения / В.Н. Кустаров, И.И. Черниченко. – СПб, 2005. – 164 с.
13. Влияние факторов риска на формирование репродуктивной функции девочек / А.А. Лашкина [и др.] // Вест. СамГУ «Естественная научная серия». – 2006. – №8 (58). – С.252-259.

14. Лопатина, Т.В. Влияние здоровья женщин на здоровье потомства / Т.В. Лопатина, Н.И. Кохно // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – №5. – С.12-17.
15. Орлова, В. С. Эпидемиология нарушений менструальной функции девушек-подростков на популяционном уровне на примере Белгородской области / В.С. Орлова, И.В. Калашникова, О.В. Мощная // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII, выпуск 3. – С 67-74.
16. Петербургская, В.Ф. Расстройства менструальной функции в пубертатном возрасте / В.Ф. Петербургская // Здоров'я України. – 2008. – №10/1. – С.57-59.
17. Потин, В.В. Волны гонадотропинов и диагностика гормональной недостаточности яичников / В.В. Потин // Журнал акушерства и женских болезней. – Т.LIII, вып. 1. – С.73-76.
18. Рудакова, Е.Б. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков Тюменского Севера / Е.Б. Рудакова, И.В. Шамина // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5, №5. – С.36-39.
19. Руководство по эндокринной гинекологии; под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агенство, 2006. – 738 с.
20. Роль психологической реакции девочек-подростков в развитии ювенильных маточных кровотечений / Т.А. Сивохина [и др.] // Вестник СамГУ. – 2006. – №9 (49). – С.255-262.
21. Сивохина, Т.А. Характер изменений содержания цитокинов в крови у девочек, страдающих ювенильными маточными кровотечениями / Т.А. Сивохина // Неврологический вестник: журнал им. В.М. Бехтерева. – 2007. – Т.XXXIX. – Вып.3. – С.101-103.
22. Ткаченко, Л.В. Трёхэтапный метод лечения ювенильных маточных кровотечений / Л.В. Ткаченко // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2002. – №3(11). – С.21-23.
23. Принципы междисциплинарного решения проблемы маточных кровотечений пубертатного периода / Е.В. Уварова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т.6, № 1. – С.76-79.
24. К вопросу о стандартах диагностики и терапии при маточных кровотечениях пубертатного периода / Е.В. Уварова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13, №1. – С.48-51.
25. Шевчик, Н.В. Медико-психологическое обследование больных с нарушением менструального цикла, возникшим после перенесенной стрессовой ситуации / Н.В. Шевчик, В.М. Зуев, А.Б. Леонова // Акушерство и гинекология. – 2002. – №5. – С.38-42.
26. Andersen, A.N. Pubertal, adolescent / A.N. Andersen / Fertil. and Steril. – 1998. – Vol.47. – P.391-397.
27. Anon. The Initial Management of Menorrhagia Evidence-based Clinical Guidelines №1, London //The Royal College of Obstetricians and Gynecologist. 2001. – Vol.98. – P.1185-1186.
28. Chen, B.N. Dysfunctional uterine bleeding/B.N. Chen, S. Giudice // West. G. Med. – 1998. – Vol.169, №5. – P.280-284.
29. Chuong, C.J. anagement of abnormal uterine bleeding / C.J. Chuong, P.F. Brenner // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol.175, №3, Pt 2. – P.787-792.
30. Quality of life instruments in studies of menorrhagia: a systematic review/ T.J. Clark [et al.]Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. – 2002. – Vol.104, №2. – P.96-104.
31. Dealey, M.F. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents / M.F. Dealey // Nurse. Pract. – 1998. – Vol.23, №5. – P.12-13.
32. Deligeoroglou, E. Dysfunctional uterine bleeding / E. Deligeoroglou // Fnn. N.Y. Acad. Sci. – 1997. – Vol.816. – P.158-164.
33. Fanchin, R. Role revisit de la ZH sur le development follicular: Revisiting the role of ZH on follicular development / R. Fanchin // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2002. – Vol.30, №10. – P.753-764.
34. Fleming, N. Management of acute adolescent menorrhagia [Text] / N. Fleming, D. Framcour, S. Gascon // J Pediat. Adolesc. Gynecol. 2001. -Vol.14, №3. – P.141.
35. Goodman, A. Abnormal genital tract bleeding / A. Goodman // Clin.Comerstone. – 2000. – Vol.3, №1. – P.25-35.
36. Guint, E.H. The conservative management of abnormal bleeding in teenagers with development disabilities / E.H. Guint // J. Pediatric Adolescent Gynecology-2003. – Vol.16, №1. – P.54-56.
37. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss / R. Hurskainen [et al.] // BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2001. – Vol.108, №3. – P.281-285.
38. Iyer, V. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review) / V. Iyer, C. Farquhar, R. Jepson // The Cochrane Library, Issue 2. – 2004.



39. James, A. Testing for von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review / A. James, D.B. Matchar, E.R. Myers // *Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol.104, №2. – P.381-388.
40. Kadir, R.A. Menorrhagia and bleeding disorders. In: Bonnor J., Dunlop W., editors / R.A. Kadir, D.L. Kadir // *Recent advances in obstetrics and gynecology*. – 2003. – Vol.22. – P.109-122.
41. Preference on the treatments for menorrhagia in Hong Kong Chinese women / Leung P.L. [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2005. – Vol.59, №2. – P.97-101.
42. Minjarez, D.A. Abnormal uterine bleeding in adolescents / D.A. Minjarez, K.D. Bradshov // *Obstet. and Gyn. Clinics*. – 2000. – Vol.27, №1. – P.63-78.
43. Neinstein, L. Menstrual problems in Adolescents / L. Neinstein // *Medical Clinics of North Amer.* – 1990. – Vol.74, № 5. – P.1181-1203.
44. Screening women with menorrhagia for underlying bleeding / C.S. Philipp [et al.] // *Haemophilia*. – 2005. – Vol.11, № 5. – P.497-503.
45. Queennan, J.J. Dysfunctional Uterine Bleeding / J.J. Queennan // *Medline, American College of Obstetrics and Gynecology Practice bulletin*.-2004.
46. Rees, M. The Abnormal Menstrual Cycle / M. Rees, V. Ravnikar // *University of Oxford*. – 2005. – 240 p.
47. Strickland, J.L. Management of abnormal bleeding in adolescents / J.L. Strickland // *Med*. – 2004. – Vol.101, №1. – P.38-41.
48. Menorrhagia II: Is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? / Warner P.E. [et al.] // *Amer. J. of Obst. and Gynec.* – 2004. – Vol.190, №5. – P.1224-1229.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF FACTORS THAT CAUSE ABNORMAL UTERUS BLEEDINGS IN ADOLESCENCE

This article presents publications of local and foreign authors, and touches on the terminologies, prevalence, pathogenesis and risk factors associated with dysfunctional uterus bleedings in adolescence. According to modern stance, the main pathogenetic pathway that leads to above mentioned pathology is the malfunction function in the centre of regulation in the brain – hypothalamic-pituitary system, this which is a reflection of the changes that takes place in the adolescence organism – physiological immaturity of the regulating centers in the brain and their unstable communications with ovaries. Much significance is also attributed to the defect in, the negative feedback influence between the ovaries and hypothalamic-pituitary region of the central nervous system. Despite increasing levels of estrogen, secretion of follicle-stimulating hormone proceeds, without decreasing, this intern stimulates the growth of pool follicles. Maintenance in the secretion of follicle-stimulating hormone at higher level, than necessary, inhibits the release and development of a dominant follicle, meaning omitting the process of ovulation and also the further formation of corpus luteum and progesterone production which is responsible for normal tearing away of dead endometrial tissues .

Key words: adolescent girls, dysfunctional uterine bleedings in adolescents, hypothalamic-pituitary system, risk factors.

I.V. KALASHNIKOVA
V.S. ORLOVA
K.O. ADJEI

*Belgorod National
Research University*

e-mail: Ira_vrach@mail.ru

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В.М. ПРОВОТОРОВ
М.И. УЛЬЯНОВА

*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко*

e-mail: lyudmilauljanova@yandex.ru

Рассматривается проблема формирования анемии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). ХОБЛ традиционно ассоциируется с полицитемией, но системные компоненты могут оказать влияние на эритропоэтин и привести к анемии хронического заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, анемия

Современная концепция хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) трактует ее как заболевание с системными проявлениями, при котором поражение легких рассматривается как один из компонентов болезни [1]. В определении ХОБЛ появились новые положения: 1) заболевание можно предупредить и лечить; 2) заболевание имеет системные проявления.

В развитии экстрапульмональных эффектов при ХОБЛ большое значение уделяется роли системного воспаления [3]. На основании многочисленных фактов выдвинута гипотеза о том, что ХОБЛ можно рассматривать как системное заболевание с аутоиммунным компонентом. Не вызывает сомнений наибольшая выраженность воспалительного процесса, гипоксии, и связанных с ними внелегочных проявлений ХОБЛ при обострении заболевания [17].

Системные эффекты при ХОБЛ затрагивают организм в целом. Поскольку хроническая обструктивная болезнь легких обычно развивается у длительно курящих лиц в среднем возрасте, такие пациенты часто страдают другими заболеваниями, связанными или с курением, или с возрастом. Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется повышенным риском развития инфаркта миокарда, стенокардии, остеопороза, переломов костей, инфекций дыхательных путей, депрессии, сахарного диабета, нарушений сна, анемии и глаукомы, рака легких [16]. Системные проявления, усугубляются при прогрессировании заболевания, снижается SaO₂ и возрастает bode-индекс, оценивающий тяжесть одышки по шкале MRS, индекс массы тела, тест с 6-минутной ходьбой [18].

Изменяется питательный статус: повышаются энергозатраты в состоянии покоя, нарушается метаболизм аминокислот, композиция тела больного ХОБЛ становится абнормальной. Возникает дисфункция скелетных мышц; развивается их гипотрофия и атрофия, нарушаются функциональные возможности. Причиной возникновения системных реакций у больных ХОБЛ являются воспалительная активность клеток легочной ткани, тканевая гипоксия, влияния одышки на метаболизм, а также табакокурение, промышленные поллютанты, генетические факторы [8].

Выделяют четыре основных компонента патофизиологии ХОБЛ: воспаление дыхательных путей (депонирование в них нейтрофилов), нарушения мукоцилиарного транспорта (МЦТ), обструкция дыхательных путей, структурные изменения в них (ремоделирование) с поражением паренхимы легких и системные эффекты — эндокринная дисфункция и дисфункция скелетных мышц (с их атрофией), снижение физической активности и массы тела, анемия, остеопороз [22].

Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, достаточно многообразны и пока изучены недостаточно. Несмотря на большое число публикаций, остается множество нерешенных вопросов, касающихся расшифровки патогенетических основ заболевания, тактики комплексной терапии его системных проявлений [18, 23, 24, 26].

В практической деятельности врачи в основном сталкиваются с больными ХОБЛ, уже отягощенными системными воспалительными процессами, т. е.



большинство из них являются инвалидами из-за резкого снижения толерантности к физической нагрузке и одышки. В связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения больных ХОБЛ идет поиск новых направлений диагностики и лечения этого тяжелого заболевания и его системных проявлений [9, 11, 12, 15, 21].

В последнее время большое внимание врачей и исследователей привлекли «вторичные» анемии, сопровождающие различные заболевания: опухоли, инфекции, системные васкулиты (системная красная волчанка, ревматоидный артрит). В широком диапазоне заболеваний сопутствующая анемия все более и более признается фактором риска, связанным с увеличенной смертностью. Анемии больных с хроническими инфекционными воспалительными процессами не имеют клинических или инструментально-лабораторных симптомов, которые могли бы характеризовать их как самостоятельный вид. Подобные анемии возможны при различных заболеваниях, в связи с чем их называют вторичными, симптоматическими, подчеркивая роль основного заболевания в их патогенезе. В последнее время обычно употребляют термин «анемии хронических заболеваний», по морфологии эритроцитов они, как правило, носят нормоцитарный характер (АХЗ) [2, 5].

Вторичные анемии встречаются при различных заболеваниях внутренних органов. Перечень заболеваний, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике нормоцитарных анемий, достаточно велик. Анемии, сопровождающие инфекционные, ревматические и опухолевые заболевания носят нормохромный, реже умеренно гипохромный характер. Количество ретикулоцитов нормальное или уменьшено. Костный мозг характеризуется нормальным или сниженным количеством эритрокариоцитов, нормальным или повышенным содержанием сидеробластов. Изменения метаболизма железа характеризуются перераспределительным дефицитом железа (снижение сывороточного железа, трансферрина, и повышение содержания сывороточного ферритина) [25].

В ряде случаев при наличии тех или иных заболеваний наблюдаются микрокровопотери; лечение цитостатиками и радиоактивными методами также нередко сопровождается анемией, имеющей характер панцитопении [28].

Нередко при анемии хронических заболеваний нарушаются процессы усвоения железа; так, например, всасывание железа снижается при лихорадке; может быть заблокирован переход железа из ретикулоэндотелиальных клеток в эритробласты костного мозга или повышено потребление железа при активации ПОЛ неэритроидными клетками и бактериями [14].

Обсуждались различные патогенетические механизмы развития АХЗ: перераспределение железа, снижение уровня эритропоэтина, «токсические» влияния, иммунный и неиммунный гемолитический компонент и т.д. Однако стало очевидно, что патогенез этих анемий выглядит гораздо более сложным. Поэтому иногда эту группу анемий называют анемиями со смешанным патогенезом: имеется сочетание двух и более факторов [5]. Эти факторы можно сгруппировать следующим образом:

повышенное потребление железа неэритроидными клетками, в том числе бактериями,
активация ингибиторов эритропоэза,
внутрисосудистый гемолиз, обусловленный ДВС-синдромом,
кровопотери.

Существует две теории возникновения анемий хронических заболеваний. Одна теория состоит в том, что анемия развивается в связи с отсутствием возможности адекватного ответа на эритропоэтин, альтернативная теория состоит в том, что воспаление вызывает изменение в рециркуляции железа – «reticuloendothelial блок» [10]. Интерлейкин-6 рассматривается как центральный посредник анемии хронической болезни (в диапазоне воспалительных заболеваний), он провоцирует «ретикулоэндотелиальный блок» железа, блокирует транспорт железа из двенадцатиперстной кишки [37].

В патогенезе АХЗ определенная роль принадлежит активации ингибиторов эритропоэза. Ингибиторы эритропоэза – это большое число разнообразных веществ, общим свойством которых является торможение созревания эритроцитов. Выделяют

ингибиторы эритропоэза, действующие на уровне межклеточного взаимодействия, например туморонекротический фактор, цитокины и воздействующие на макроуровне среднемолекулярные токсины. Подобный механизм развития анемии хорошо известен у больных с хронической почечной недостаточностью, у малоподвижных людей [35].

Диагностика АХЗ проводится в два этапа:

- выявление анемического синдрома;
- определение основных патогенетических механизмов его развития у каждого больного.

Решение этой задачи является достаточно сложным процессом и на фоне хронических заболеваний органов дыхания, требующим не только стандартных подходов, но и, применения дедуктивных методов. В каждом конкретном случае заболевания необходимы уточнение патогенеза анемии и дифференциальная диагностика с истинной анемией [13].

ХОБЛ традиционно рассматривается как одна из важнейших причин полицитемии, однако в недавно выполненных исследованиях показано, что анемия также нередко встречается у больных ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких может сопровождаться анемией, которая вызывает комплекс патогенетических и клинических синдромов, ухудшающих прогноз и течение основного заболевания. Основной причиной анемии у больных ХОБЛ является системное воспаление. Сывороточные цитокины и хемокины могут нарушать основные этапы гемопоэза, возможными механизмами анемии при ХОБЛ являются укорочение времени жизни эритроцитов, нарушение мобилизации и утилизации железа, нарушение ответа костного мозга на эритропоэтин [26].

О важной роли системного воспаления в развитии анемии при ХОБЛ свидетельствуют данные исследования уровней СРБ и ИЛ6, у больных ХОБЛ эти параметры были значительно выше, чем у больных контрольной группы; кроме того, уровень СРБ был существенно повышен у больных ХОБЛ с анемией по сравнению с больными ХОБЛ без анемии. Интересной находкой явился факт, что сывороточный уровень эритропоэтина у больных с анемией в 3 раза превышал таковой у больных без анемии [33]. Была выявлена обратная корреляция между уровнями гемоглобина и эритропоэтина, что свидетельствует о наличии резистентности к эритропоэтину, т.е. налицо характерная черта анемий хронических заболеваний. Кроме воспаления, свой вклад в развитие анемии у больных ХОБЛ могут вносить сопутствующие заболевания (эрозии и язвы желудка), курение, прием некоторых лекарственных препаратов (теофиллин может снижать пролиферацию эритроцитов) [33].

Феномен анемии при ХОБЛ практически мало изучен. Известны отдельные зарубежные исследования, в которых анализируются лабораторные параметры анемического синдрома у больных ХОБЛ.

Проведено ретроспективное исследование распространенности анемии у больных ХОБЛ в сравнении с больными хронической почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, бронхиальной астмой и онкологическими заболеваниями. Распространенность анемии у больных ХОБЛ составляла 23,1%, что было сопоставимо с распространенностью анемии, которую выявили у пациентов с ХСН (23,3%) [24].

Изучены когорты больных ХОБЛ (n – 2524), получавших длительную кислородотерапию в домашних условиях, доля пациентов с анемией составила 12,6%, среди мужчин и 8,2% среди женщин, а доля больных с полицитемией – лишь 8,4%. В исследовании включавшем 101 больного ХОБЛ анемия была выявлена у 13% больных [19]. Stanbrook с соавт. исследовали распространенность анемии в больных хронической обструктивной болезнью легких [36]. Анемия была определена при параметре гемоглобина <14 g/dl для мужчин и <12 g/dl для женщин. Распространенность анемии при ХОБЛ по данным этого исследования составляла 36%. По сведениям Park M. и соавт. у 58 больных хронической обструктивной болезнью легких, анемия диагностирована в 48% [32]. Представлены доказательства отрицательной ассоциации между качеством жизни и уровнями гемоглобина у больных ХОБЛ. При этом установлена отличная от других исследований распространенность анемии: у 2704 больных ХОБЛ, она составила 7,3% [29].



Следовательно, параметр распространенности анемии при ХОБЛ противоречив и требует дальнейшего уточнения.

В исследовании Attaran D. с соавт. анемия при ХОБЛ диагностирована у 16% пациентов (из 80), доказано, что сокращенное выживания эритроцитов, результат повышения титра цитокинов IL1, IL6, и TNF α . Провоспалительные цитокины уменьшают синтез эритропоэтина, препятствуют усвоению железа и ослабляют ответ костного мозга на действие эритропоэтина [20].

Возможно негативное влияние анемии на выживаемость больных ХОБЛ. В исследовании ANTADIR была выявлена обратная ассоциация между уровнем гематокрита (Ht) и выживаемостью больных ХОБЛ. У больных с Ht<35% 3-летняя выживаемость составляла лишь 24%, в то время как у больных с Ht 55% – 70%[34]. В группе курильщиков с ХОБЛ выявлена достоверная корреляция между степенью одышки, увеличением числа тромбоцитов, тромбокритом и агрегации тромбоцитов, а также между снижением показателей спирометрии и укорочением времени сдвига кривой агрегации с АДФ [30].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные фармакотерапии ХОБЛ, остается целый ряд нерешенных вопросов по формированию протоколов лечения больных с сопутствующими заболеваниями и системными проявлениями, включая анемический синдром. Медикаментозная терапия при сочетанном течении анемии и ХОБЛ относится к числу актуальных задач медицины внутренних болезней. В настоящее время отсутствуют сведения о характере течения заболевания на фоне анемии, не разработаны принципы и тактика лечения больных с анемическим синдромом, что не позволяет реализовать все возможности управления этим тяжелым хроническим заболеванием.

Литература

1. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание/ С.Н.Авдеев // Пульмонология. – 2007.-№2 – С.11-16.
2. Анемия является одним из серьезных осложнений хронической почечной недостаточности (ХПН), влияющих на качество жизни и общую выживаемость больных / Ю. С. Милованов [и др.] // Лечащий врач. – 2005. – №7. – С.45-50.
3. Архипов, В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / В.В.Архипов // Пульмонология. – 2010. – №4. – С.99-104.
4. Атлас гематологии / Ш. Андерсон [и др.]. – М.: – М. Логосфера, 2007. – 421 с.
5. Гемореологические нарушения у больных с анемией хронических заболеваний / Л.А. Лукина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 6. – С.17.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. / А.Г. Чучалин [и др.].- М.: Атмосфера, 2007. – 96 с.
7. Дроздова, М.Ф. Заболевания крови/ М.Ф.Дроздова. – М.: Медицина, 2010. – 180 с.
8. Ноников, В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ):диагностика и лечение / В.Е. Ноников // Пульмонология. – 2004. – Т.6, №5. -С.12-17.
9. Овчаренко, С.И. Новые достижения в лечении хронической обструктивной болезни лёгких (результаты исследования UPLIFT)/ С.И. Овчаренко, В.А. Капустина // Фарматека. – 2009. – №5. – С.33-38.
10. Основы клинической гематологии / В.Г Радченко [и др.]. – СПб.: Медицина, 2003. – 235 с.
11. Провоторов, В.М. Роль и место эритроцитов в системе направленного транспорта различных фармакологических средств / В. М. Провоторов, Г. А. Иванова // Клиническая медицина. – 2009. – №9. – С.54-56
12. Провоторов, В.М. Особенности лечения больных ХСН с анемическим синдромом/В.М. Провоторов, С.А. Авдеева: сб. материалов конгресса : тезисы докладов XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 11-15 апреля 2011 г.). – М., 2011. – С.113-114.
13. Руководство по внутренним болезням / Ф.И. Комаров [и др.]. – М.: Медицина, 2007. – 375 с.
14. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1 / А.И. Воробьев [и др.]. – М.: Ньюдиамед, 2002. – 280 с.
15. Семенкова, Г.Г. Отдалённые результаты лечения больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Г.Г. Семенкова, О.Н. Стасюк // Вестник молодёжного инновационного центра. Вып. II. – Воронеж, 2009 – С. 135-139.



16. Середа, В.П. ХОБЛ и анемия / В.П.Середа, Н.В. Шарова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. Ч. I. – СПб, 2007. – №1 (17). – С. 470-471
17. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей/А.Г. Чучалин [и др.]. – М.: Колор Ит Студио, 2004. – 880 с.
18. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we dint know (but should) / A. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – Vol. 4, N 7. – pp. 522-555.
19. Anemia and inflammation in COPD/M. John [et al.] // Chest.– 2005. – Vol. 3. –pp. 825-829.
20. Anemia in COPD Patients and Its Relation to Serum Levels of Erythropoietin/D. Attaran [et al.]// Tanaffos. – 2009. – Vol 8, N 2. – pp. 11-16.
21. Antonelli, M. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study / M. Antonelli // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 100. – pp. 16-24.
22. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan [et al.] // Thorax. -2004. – Vol. 59. -pp. 574-580.
23. Barnes, P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // Pharmacol. Rev. 2004. – Vol. 56, N 4. – pp. 515-548.
24. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention/ M. Decramer [et al.] // COPD. – 2008. – N 5. – pp. 235- 256.
25. Fitzsimons, E.J. The anemia of chronic disease / E.J. Fitzsimons // BMJ. -2001. – Vol. 322, N 7290. – pp. 811-812.
26. Gan ,W.Q. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – pp. 574-580.
27. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis /R.J. Halbert [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – pp. 523-532.
28. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly / S. Denny [et al.] // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 119. – pp. 327.
29. Macdougall, I.C. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management/ I.C. Macdougall // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, N 1. – pp. 200-207.
30. Markers of Hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers/ P.K. MacCallum [et al.]// Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – N 2. – pp. 34-43.
31. Mortality in COPD: role of comorbidities/ D.D. Sin [et al.]// Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – pp. 1245–1257.
32. Park, M.M. Correlation of severity of anemia with severity of COPD /M.M. Park // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167. – p. 234.
33. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases /M. John [et al.]// Anker. Int. J. Cardiol. -2005. -October 18. – pp.1234-1236.
34. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy/ Chambellan [et. al.] //Chest. – 2006. -Vol. 129, N 3. -p. 831.
35. Raj,D.S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease/ D.S. Raj // Semin. Arthritis Rheum-2008. – Mar 11. – p.452.
36. Stanbrook , M.B. The prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease/ M.B. Stanbrook // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2003.-Vol. 167. -p. 235.
37. Weiss G. Anemia of chronic disease/ G. Weiss //N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 101. – pp. 1011-1023.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ANEMIC SYNDROM

V.M. PROVOTOROV
M.I. ULYANOVA

*Voronezh State
Medical Academy named
after N.N. Burdenko*

e-mail: lyudmilauljanova@yandex.ru

The problem of formation of anemia at lungs sick of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered. COPD is traditionally associated with polycythemia, its systemic components can interfere with erythropoietin and result in anemia of chronic disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, anemia.



ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИБС

Д.Н. ПЕРУЦКИЙ¹
Т.И. МАКЕЕВА²
С.Л. КОНСТАНТИНОВ¹
А.С. ГРИДНЕВА¹

*¹⁾ Областная клиническая
больница Святого Иоасафа,
г. Белгород*

*²⁾ Санкт-Петербургская
медицинская академия
постдипломного образования*

e-mail: d_perutsky@yahoo.com

В данном обзоре обсуждаются возможности применения стресс-эхокардиографии у больных острым коронарным синдромом, приводятся основные патофизиологические механизмы стресс-эхокардиографии. Рассматриваются особенности применения стресс-эхокардиографии в зависимости от клинической ситуации, дается характеристика основным прогностическим и диагностическим критериям высокого риска. Подробно освещается стратификация риска у больных острым коронарным синдромом посредством стресс-эхокардиографии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, стресс-эхокардиография, жизнеспособный миокард, стратификация риска.

Введение. Лечение больных острыми формами ИБС в настоящее время включает широкое применение реваскуляризирующих операций посредством, как чрескожного коронарного вмешательства, так и открытых операций на сердце. Возможность раннего открытия инфаркт-связанной артерии заметно улучшает прогноз у больных с острым коронарным синдромом. Определение значимости резидуальных стенозов, критериев многосудистого поражения, параметров неблагоприятного ремоделирования играет важную роль в дальнейшей стратификации риска. Выделение больных высокого риска с помощью стресс-эхокардиографии, способствует выбору тактики лечения, а в случае принятия решения об оперативном пособии, выбору оптимального метода реваскуляризации. Согласно настоящим рекомендациям по лечению, как острого инфаркта миокарда, так и нестабильной стенокардии проведение нагрузочных тестов является важным этапом стационарной помощи больным.

Стресс-эхокардиография представляет собой методику выявления ишемии миокарда с помощью эхокардиографии, индуцируемой различными стрессорными агентами. В совокупности с клинической картиной стресс-эхокардиография позволяет наиболее точно определить степень и локализацию поражения коронарного русла, не прибегая к инвазивным методам диагностики. Одним из наиболее важных элементов стресс-эхокардиографии является провоцирующая ишемию нагрузка, выбор которой во многом определяется клинической картиной и изначальным статусом больного. Основными методами индукции ишемии являются

- физическая нагрузка (тредмил, горизонтальный или вертикальный велэргометр);
- фармакологические агенты (добутамин, аденозин, арбутамин);
- чрезпищеводная электрокардиостимуляция предсердий.

Выбор механизма провоцирования ишемии определяется целью преследуемой клиницистом, исходной клинической картиной и индивидуальной способностью пациента переносить стрессорные агенты. Приложением различных способов провокации ишемии являются три основных субстрата, это: эпикардиальные артерии, миокард и микроциркуляторное русло. Поражение эпикардиальной артерии наиболее часто встречается в клинической практике и является основной причиной обострения клинического течения ишемической болезни сердца. Поражение эпикардиальной артерии может быть фиксированным и динамическим. Понятие фиксированного стеноза коронарной артерии тесно связано с понятием коронарный резерв, который представляет собой способность русла к расширению, в ответ на повышение метаболической потребности при усиленной работе сердца. В фиксированном

коронарном стенозе можно выделить 4 зоны: гемодинамически стабильную зону со степенью сужения до 40%, клинически немую зону с рангом стеноза от 40-70%, зону с потенциальной возможностью к провокации ишемии при физической нагрузке (сужение артерии свыше 70%), зона провоцирующая ишемию в покое при полном исчерпывании коронарного резерва, где стенозирование артерии свыше 90 % [1]. Основной мишенью при проведении стресс-эхокардиографии является фиксированный стеноз со степенью стенозирования коронарной артерии свыше 70%. Наиболее трудно поддающиеся функциональной оценке являются пограничные стенозы, с рангом стеноза от 40 до 70%. Данный тип стенозов наиболее часто дает быстро преходящие и незначительные нарушения локальной сократимости, не фиксирующиеся при эхокардиографии, тем самым увеличивая долю ложноотрицательных результатов в работе. Теоретически, основой динамического стеноза может быть повышенный тонус сосуда на уровне эксцентрично расположенной коронарной бляшки, вазоспазм обусловленный гиперактивностью гладкомышечных клеток сосуда, или преходящий тромбоз коронарной артерии. Практически все данные механизмы реализованы у больных нестабильной стенокардией [2, 3].

При нормальном просвете эпикардиальных коронарных артерий, выраженная гипертрофия миокарда так же может значительно снижать коронарный резерв через ряд механизмов: посредством неадекватного соотношения сосудов и массы миокарда, интрамуральной компрессии коронарных сосудов увеличенным экстраваскулярным напряжением, а также посредством увеличенного потребления кислорода в покое. У больных синдромом X, снижение коронарного резерва, обусловлено неспособностью микроциркуляции, реагировать адекватным расширением сосудистого русла в ответ на возросшие метаболические потребности миокарда, вследствие нарушения механизма передачи сигнала [4].

Условно маркеры ишемии можно разделить на клинические, эхокардиографические и электрокардиографические. Одним из наиболее важных из маркеров ишемии является ангинозная боль. Появление типичной ангинозной боли во время проведения стресс-эхокардиографии является важным диагностическим и прогностическим критерием. В настоящее время большое внимание уделяется проблемам безболевой ишемии. Термин немая ишемия употребляется в случае отсутствия ангинозной боли при наличии ишемических изменений на ЭКГ, и супернемая когда отсутствует и ангинозная боль и изменения на ЭКГ, при наличии сократительных и метаболических изменений. По данным холтеровского мониторинга, около 60% эпизодов ишемии немые, порядка 20% исследований стресс-эхокардиографии выявляют супернемую ишемию [5].

Электрокардиографические изменения во время проведения стресс-эхокардиографии определяются посредством мониторинга 12 отведений ЭКГ. Депрессия ST-T и инверсия зубцов T, расценивается как субэндокардиальная ишемия, в то время как трансмуральная ишемия ассоциирована с подъемом сегмента ST-T. Изменения электрокардиограммы при отсутствии клинических и эхокардиографических критериев ишемии, имеют весьма небольшую диагностическую ценность, так как девиации сегмента ST-T могут быть вызваны большим количеством факторов, не имеющих прямого отношения к ишемической патологии сердца (неврологический статус, изменения метаболического характера, патология эндокринной системы и т.д.) [6, 7]. Изменения локальной или снижение глобальной сократимости как критерий ишемии, является наиболее ценным диагностическим и прогностическим маркером ишемии. Для оценки нарушений локальной сократимости было предложено большое количество визуализирующих методик: эхокардиография, радиоизотопная вентрикулография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография. Однако, в настоящее время, эхокардиография является методом выбора для оценки функции левого желудочка, как во время нагрузки, так и в состоянии покоя, не смотря на зависимость проводимого исследования от акустического окна и от опыта специалиста проводящего исследование. Важнейшим преимуществом данного метода является безопасность и доступность, как на стационарном, так и амбулаторном этапе.

Диагностическая ценность ангинозной боли и изменений ЭКГ значительно



ниже, чем ценность асинергии обнаруженной посредством эхокардиографии, не зависимо от способа провокации ишемии [7]. При отсутствии изменений сегмента ST-T во время проведения нагрузочного тестирования, не представляется возможным судить об ишемическом характере ангинозной боли, в то время как ишемические эпизоды, сопровождающиеся ангинозной болью, могут не сопровождаться изменениями ЭКГ [8, 9]. Нарушения же локальной сократимости, имеют диагностическую и прогностическую ценность, независимо от присутствия ангинозной боли во время стресс-эхо [10]. Являясь высокоспецифичным критерием ишемии, нарушение локальной сократимости позволяет самостоятельно судить об ишемии. Однако электрокардиографические изменения и ангинозная боль, возникающие во время проведения стресс-эхо обладают дополнительными прогностическими характеристиками. Так, при положительном результате стресс-эхокардиографии, сопутствующая депрессия сегмента ST-T, указывает на группу повышенного риска [11]. У пациентов с отрицательным результатом стресс-эхокардиографии и нормальными коронарными артериями, появление депрессии сегмента ST-T во время проведения теста свидетельствует об системной эндотелиальной дисфункции [12]. Появление во время стресс-эхокардиографии удлинения интервала QT, может говорить о высоком риске возникновения электрической нестабильности и внезапной смерти [13].

Основным патофизиологическим механизмом, объясняющим нарушение сократимости и расслабления миокарда у больных ишемической болезнью сердца во время ишемии, является снижение концентрации высокоэнергичных фосфатов в кардиомиоците. В покое, около 60% высокоэнергичных фосфатов используется для поддержания сократительной способности, порядка 15% для релаксации, около 3-5% для поддержания электрической активности, оставшиеся 20% используются для восстановления и замещения работающих клеток. Приоритетом клетки является самовосстановление и во время ишемии клетка минимизирует энергетические расходы на сократительную функцию и направляет оставшуюся энергию на поддержание клеточной целостности. В здоровой клетке внутриклеточный кальций изолирован по большей части в саркоплазматическом ретикулуме, где он не может быть использован для сокращения. Высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, активизирует сократительное взаимодействие кальций-тропонинового комплекса. Для последующей релаксации, внутриклеточный кальций должен обратно переместиться в саркоплазматический ретикулум, что происходит при затратах энергии против концентрационного градиента. При ишемии процесс сокращения и релаксации замедлен благодаря двум важным биохимическим процессам: сокращение высокоэнергичных фосфатов (блокада митохондриального аэробного метаболизма, который требует кислород) и увеличение концентрации водородных ионов вследствие активации анаэробного гликолиза. Водородные ионы конкурируют с ионами кальция за участки активации тропонина, тем самым замедляя актин-миозиновое взаимодействие. Снижение внутриклеточной концентрации высокоэнергичных фосфатов, в свою очередь нарушает процесс энергозависимого обратного перехода кальция в саркоплазматический ретикулум, что определяет ухудшение расслабления [14].

Существует определенная физиологическая гетерогенность сокращения миокарда, которая заключается в том, что сокращение миокарда происходит в пределах 3-х направлений: сокращение по короткой оси, сокращение по длинной оси и периферическое скручивающее сокращение. В клинической практике все без исключения типы сокращений могут быть оценены посредством эхокардиографии. Посредством 2D и в M-режиме оценивается сокращение по короткой оси или радиальное, с помощью скорости и деформации миокарда оценивается сокращение по длинной оси, и в режиме «speckle tracking» можно оценить скручивающее движение. Около 67% утолщения миокарда происходит за счет эндокарда, таким образом вклад субэпикардиальных слоев миокарда в сократительный процесс весьма незначительный [15]. Взаимоотношения между коронарным кровотоком и региональной сократимостью носят прямолинейный характер, так субэпикардиальный кровоток обеспечивает регионарное сокращение, в то время как регионарное сокращение состоит преимущественно из движения субэндокарда. Уменьшение субэндокардиального кровотока на 20% вызывает снижение на 15-20% систолического

утолщения, 50% снижение кровотока вызывает снижение сократимости на 40%, и когда субэндокардиальный кровоток снижается на 80%, наступает акинезия. Когда дефицит кровотока переходит на субэпикардиальные слои миокарда, наступает дискинезия [16]. Минимальные нарушения кровотока могут вызывать изменения локальной сократимости, не визуализируемые с помощью эхокардиографии. Так, для определения ишемии с помощью эхокардиографии, требуется «критическая ишемическая масса» составляющая как минимум 20% от толщины миокарда и около 5% от его тотальной массы [17].

Определение прогноза у больных нестабильной стенокардией и крупноочаговым инфарктом миокарда строится на разных критериях и требует применения различных методов диагностики. Выбор метода для проведения нагрузочного тестирования и стратификации риска у больных ОКС зависит от полноты реваскуляризации миокарда и степени его повреждения. Первичная стратификация риска у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда проводится посредством оценки клинического состояния больного, а так же с помощью данных эхокардиографического исследования в покое. Низкая сократительная способность левого желудочка, сохраняющиеся ангинозные боли, клиника сердечной недостаточности и жизнеугрожающие аритмии, являются признаками высокого риска и диктуют необходимость проведения экстренной коронарографии с последующей возможной реваскуляризацией инфарктсвязанного сосуда. При отсутствии ангинозных болей, клиника сердечной недостаточности и жизнеугрожающих аритмий проведение эхокардиографии в покое позволяет идентифицировать подгруппу больных среднего риска (с нормальной или незначительно сниженной фракцией выброса $\geq 35\%$), и больных группы высокого риска (низкая ФВ $\leq 35\%$) где критический аспект дальнейшей стратификации состоит в определении жизнеспособного миокарда [6]. В группе больных высокого риска определение жизнеспособного миокарда делит группу на две части: больные без жизнеспособного миокарда в зоне ишемического повреждения и соответственно высокого риска, и больные с сохраненным жизнеспособным миокардом и следовательно относительно меньшего риска. Жизнеспособный миокард у больных перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда можно рассматривать как, положительный прогностический маркер, так и признак, негативно влияющий на прогноз. Основными критериями, определяющими прогностическое значение жизнеспособного миокарда, является реваскуляризация инфарктсвязанного сосуда и исходная фракция выброса. У пациентов с относительно сохранной фракцией выброса, присутствие жизнеспособного миокарда, определенного с помощью стресс-эхокардиографии с добутамином, ассоциировано с более высоким риском нестабильной стенокардии и более высоким риском повторного инфаркта миокарда — возможно из-за присутствия субстрата для ишемических событий [18]. Бифазный ответ в зоне ишемического поражения, полученный при проведении стресс-эхокардиографии, указывающий на резидуальную ишемию может говорить о сохраняющемся гемодинамически значимом стенозе в инфаркт-связанной артерии, и ассоциирован с высоким риском постинфарктной стенокардии [19]. Пациенты без инотропного резерва (признак жизнеспособного миокарда) во время низкодозового добутаминового теста имеют более высокий риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин (5,5%) по сравнению с группой с инотропным резервом (1,9%) [20]. Жизнеспособный миокард в зоне ишемического поражения у больных с низкой фракцией выброса, ассоциирован с уменьшением риска смерти от сердечно-сосудистых причин [20, 21]. Таким образом, присутствие жизнеспособного миокарда, выявленного у больных с крупноочаговым поражением миокарда, в зоне ишемического повреждения ассоциировано с одной стороны с улучшением сократимости и параметров ремоделирования, с другой стороны с увеличением количества неблагоприятных ишемических событий [22].

У больных крупноочаговым инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса, где роль жизнеспособного миокарда в стратификации риска несколько нивелируется, особенно при проведении реваскуляризации инфаркт-связанного сосуда, основными целями проведения нагрузочного тестирования являются:

– оценка функциональных возможностей пациента перед выпиской с уточнением переносимости бытовых нагрузок;



- установление основных параметров реабилитации;
- оценка эффективности режима медикаментозной терапии;
- стратификация риска больного;
- уточнение происхождения болевого синдрома в грудной клетке после ИМ;
- оценить возможность возврата пациента к труду.

Основными методами нагрузочного тестирования больных ишемической болезнью сердца являются различные виды стресс-эхокардиографии, как с фармакологическими агентами (добутамин, дипиридамол), так и с физической нагрузкой (тредмил, велэргометр), а так же нагрузочные тесты с электрокардиографическим контролем. Выбор метода нагрузочного тестирования у пациентов низкого и среднего риска зависит от нескольких параметров. Проведение нагрузочных тестов с электрокардиографическим контролем возможно при интерпретируемости электрокардиограммы и способности пациента выполнять физическую нагрузку. При проведении нагрузочного тестирования возможно использование 2-х протоколов. В случае следования первому протоколу традиционный субмаксимальный нагрузочный тест выполняется в пределах 3-5 дней у пациентов после неосложненного ИМ. При проведении нагрузочного теста определяется ряд параметров: достижение ЧСС 120-130 уд. в мин или 70% от максимальной ЧСС для данного возраста, пиковая нагрузка эквивалентная 5-ти METs, клиническая картина ангинозной боли или одышки, депрессия сегмента ST-T более 2-х мм. от исходного, появление трёх или более комплексов желудочковой тахикардии. Второй протокол, симптом-лимитированный, подразумевает под собой проведение нагрузочного тестирования без остановки при достижении целевой ЧСС или уровня MET [23, 24]. Безопасность симптом-лимитированного теста в настоящее время подтверждена небольшим количеством исследований, и использование данного протокола возможно только после тщательной клинической оценки пациента. Проведение в ранние сроки реваскуляризирующих операций и полное восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии несколько снижает прогностическую ценность проведения нагрузочного тестирования в ранние сроки [25].

Как правило, среди пяти пациентов отправляемых для прохождения стресс тестов, один не способен выполнять нагрузку, один не способен выполнять субмаксимальную нагрузку и еще один имеет неинтерпретируемую ЭКГ [26]. При невозможности интерпретировать нагрузочный тест с электрокардиографическим контролем, из-за изначально измененной электрокардиограммы, или в случае сомнительного результата, показано проведение нагрузочных тестов с визуализацией миокарда, куда относится стресс-эхокардиография и различные радионуклидные методики. Применение радионуклидных методик ограничено дороговизной, как самого исследования, так и аппаратуры для его проведения, а так же неизбежностью облучения больного во время процедуры. Использование стресс-эхокардиографии как с фармакологическими агентами, так и с физической нагрузкой является недорогим, безопасным и доступным методом стратификации риска у больных инфарктом миокарда. Проведение стресс-эхокардиографии с добутамином позволяет определить жизнеспособный миокард на малых дозах и провести оценку значимости резидуальных стенозов с помощью высоких [27]. Основные маркеры ишемии, такие как нарушение локальной сократимости, изменения сегмента ST-T и появление ангинозной боли играют кумулятивную роль в стратификации риска при проведении стресс-эхокардиографии. Так риск развития неблагоприятных событий у больных, после перенесенного ИМ на протяжении 2-х лет составляет порядка 10% при негативной стресс-эхокардиографии, 25% при положительной пробе, и 35% при возникновении ангинозной боли во время положительной пробы [27].

Одним из наиболее ценных прогностических параметров оцениваемых при проведении стресс-эхокардиографии больным инфарктом миокарда является ДИНЛС (индекс нарушения локальной сократимости), определяемый как разница между ИНЛС в покое и на высоте проведения пробы. При использовании данного диагностического параметра в проведении стресс-эхокардиографии с добутамином диагностическая ценность последней заметно превосходит нагрузочный тест с контролем ЭКГ [27].

Тактика ведения больных с нестабильной стенокардией может подразумевать, как экстренное проведение ЧКВ, так и консервативное лечение с последующей стратификацией риска и определения дальнейшего плана по ведению больного. Изначальное выделение группы больных высокого риска: с депрессией сегмента ST-T при поступлении, повышением кардиоспецифичных маркеров некроза миокарда, рецидивом ангинозных болей в течение 2-3 дней после поступления, требует немедленного проведения коронароангиографии с решением вопроса о реваскуляризации симптомобусловливающего сосуда [28, 29]. Пациенты без изначально высокого риска при поступлении и рецидива стенокардии на протяжении 48-72 часов, в дальнейшем могут быть стратифицированы с помощью нагрузочных проб. При неинтерпретируемой электрокардиограмме, неспособности больного выполнять физическую нагрузку, как один из методов нагрузочного тестирования можно рассматривать стресс-эхокардиографию [30]. Применение стресс-эхокардиографии имеет прогностические преимущества перед стандартным нагрузочным тестом с контролем электрокардиограммы [31]. По данным исследования GUSTO IIb, четверть пациентов с нестабильной стенокардией низкого и среднего риска, проходит стратификацию риска с помощью нагрузочных тестов, причем в половине случаев нагрузочное тестирование проводится после проведения коронароангиографии. Нагрузочное тестирование проведенное до коронароангиографии позволяет оценить гемодинамическую значимость стенозирующего атеросклероза и определиться с объемом и необходимостью реваскуляризации. Частота коронарных вмешательств, смерти от сердечно-сосудистых причин заметно выше в группе больных с положительным нагрузочным тестом [32].

Пациенты с болью в грудной клетке составляет около 20-30% людей, экстренно поступивших в приемное отделение. Только небольшой процент данных людей имеет картину коронарного повреждения или нестабильной стенокардии основанной на клинической картине, изменениях электрокардиограммы и повышении маркеров повреждения кардиомиоцитов. Одной из проблем для врачей приемного покоя являются пациенты с атипичной болью в грудной клетке и малоинформативной электрокардиограммой. Для уточнения диагноза, определения прогноза и сокращения времени пребывания в клинике данным пациентам возможно проведение нагрузочного тестирования в ранние сроки от момента поступления в клинику, т.е. спустя 2-24 часов. Для определения претестовой вероятности нестабильной стенокардии возможно использование индекса ТИМІ, при индексе от 0-1 пациенты рассматриваются как низкий риск НС, пациенты с индексом от 2-4 средняя вероятность, индекс выше 5 высокая вероятность клиники нестабильной стенокардии [33]. Дальнейшая стратификация риска может проводиться как с использованием стресс-эхокардиографии, так и нагрузочных тестов с контролем электрокардиограммы. При проведении нагрузочного тестирования с электрокардиографическим контролем достижение нагрузки свыше 9 METs, отсутствие гемодинамических изменений и изменений электрокардиограммы определяет пациентов низкого риска неблагоприятных коронарных событий. При появлении выраженной гипотензии, аритмии, или появлении депрессии сегмента ST-T более чем на 1-мм. во время нагрузки или в восстановительном периоде относит пациентов к группе высокого риска. Остальные пациенты могут рассматриваться как группа среднего риска. При проведении стресс-эхокардиографии появление нарушения сократимости хотя бы в одном сегменте, проба расценивается как положительная, и пациент относится к группе высокого риска. Пациенты, выполнившие нагрузку эквивалентом более 7 METs и достигшие целевой ЧСС без нарушения локальной сократимости, расцениваются как пациенты низкого риска [33]. Использование стресс-эхокардиографии позволяет более точно стратифицировать пациентов по группам риска, преимущественно за счет выявления большего количества пациентов относящихся к группе низкого риска. Тем самым применение стресс-эхокардиографии значительно снижает частоту проведения дополнительных методов исследования для подтверждения или опровержения диагноза стенозирующего атеросклероза (16% при использовании стресс-эхокардиографии против 52% при использовании нагрузочных тестов с ЭКГ контролем) [34, 35, 36].

Закключение. Стресс-эхокардиография представляет собой относительно новый



и перспективный метод исследования, продолжающий совершенствоваться. Основными направлениями её развития являются усовершенствование качества визуализации, применение и развитие качественных методов оценки нарушений локальной и глобальной сократимости, внедрением новых стрессорных агентов и т.д. Возможности стресс-эхокардиографии в настоящее время не ограничиваются вопросами диагностики критериев ишемической болезни сердца. Крайне важным является определение прогноза и стратификация риска у больных с крупноочаговым поражением миокарда левого желудочка, независимо от метода проводимой реваскуляризации, т.к. признаки жизнеспособного миокарда во многом определяют дальнейшее ремоделирование и развитие сердечной недостаточности. У больных нестабильной стенокардией, проведение стресс-эхокардиографии позволяет выбрать дальнейшую тактику ведения, выявить пациентов высокого риска, а также верифицировать симптомобусловливающую коронарную артерию для последующей хирургической коррекции.

Литература

1. Gould, K.L. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance / K.L. Gould, K. Lipscomb // *Am. J. Cardiol.* 1974 34:48–55.
2. Maseri, A. Role of coronary artery spasm in symptomatic and silent myocardial ischemia / A. Maseri // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987 9:249–262.
3. Gorlin, R. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes / R. Gorlin, V. Fuster, J.A. Ambrose // *Circulation* 1986 74:6–9.
4. Marcus, M.L. The coronary circulation in health and disease / M.L. Marcus // McGraw Hill, New York, 1983 pp 65–92.
5. Malliani, A. The elusive link between transient myocardial ischemia and pain / A. Malliani // *Circulation* 1986 73:201–204.
6. Picano, E. on behalf of the EPIC (Echo Persantin International Cooperative) and EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) study groups. Role of stress echocardiography in risk stratification early after an acute myocardial infarction // *European Heart Journal* 1997; 18 (Supplement D), D78-D.
7. Role of dipyridamole-echocardiography test in electrocardiographically silent effort myocardial ischemia. / E. Picano [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1986 58:235–237.
8. Coronary spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man / A. Maseri [et al.] // *Chest* 1975 68:625–633.
9. Transient reduction of regional myocardial perfusion during angina at rest with ST-segment depression or normalization of negative T waves / O. Parodi [et al.] // *Circulation* 1981 63:1238–1347.
10. Cohn, P.F. Silent left ventricular dysfunction during dipyridamole echocardiography: a new prognostic marker / P.F. Cohn // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992 19:960–961.
11. Significance of myocardial ischemic electrocardiographic changes during dipyridamole stress echocardiography / L. Cortigiani [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1998 82:1008–1012.
12. The value of ECG and echocardiography during stress testing for identifying systemic endothelial dysfunction and epicardial artery stenosis / A. Palinkas [et al.] // *Eur. Heart. J.* 2002 23:1587–1595
13. Effects of acute myocardial ischemia on QT dispersion by dipyridamole stress echocardiography / E. Carluccio [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2003 91:385–390
14. Bogaert, J. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. / J. Bogaert, F.E. Rademakers // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001 280:H610–H620.
15. Direct measurement of inner and outer wall thickening dynamics with epicardial echocardiography / J.H. Myers [et al.] // *Circulation* 1986 74:164–172.
16. Kaul, S. Echocardiography in coronary artery disease. / S. Kaul // *Curr. Probl. Cardiol.* 1990 15:233–298.
17. Armstrong, W.F. Echocardiography in coronary artery disease. / W.F. Armstrong // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1988 30:267–288.
18. The prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction / R. Sicari [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997.
19. A biphasic response during dobutamine stress echocardiography predicts the prognostic benefit of revascularization in patients with left ventricular dysfunction. / T. Knickelbine [et al.] // *Circulation* 1995; 92: 1-267.
20. Prognostic Value of Myocardial Viability in Medically Treated Patients With Global Left Ventricular Dysfunction Early After an Acute Uncomplicated Myocardial Infarction: A Dobutamine Stress Echocardiographic Study / E. Picano [et al.] // *Circulation* 1998;98:1078-1084.



21. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification following acute myocardial infarction / M. Carlos [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23 (Suppl): 770-6.
22. Viability improves survival in severe acute left ventricular dysfunction: a dobutamine stress echo study. / A. Pingitore [et al.] // *Circulation* 1996; (October Suppl): 474.
23. Symptom-limited versus low level exercise testing before hospital discharge after myocardial infarction / M. Juneau [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20:927-33.
24. Comparison of symptom-limited and low level exercise tolerance tests early after myocardial infarction / A. Jain [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:1816-20.
25. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology / R.J. Gibbons [et al.] // *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)*. 2002.
26. On behalf of the EPIC (Echo Persantine International Cooperative) and EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Groups. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction. A prospective international large scale multicentre study / R. Sicari [et al.] // *European Heart Journal* 2002; 23, 1030-1037.
27. Prediction of Cardiac Events After Uncomplicated Acute Myocardial Infarction by Clinical Variables and Dobutamine Stress Test / A. Salustri [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;34:435-440
28. on the behalf of the TRIM investigators. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy / L.Holmvang [et al.] // *Am. Heart. J.* 1999; 137: 24-33.
29. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J. Am. Coll. Cardiol* / M. Mockel [et al.] // 1997; 29: 43-8.
30. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / E. Braunwald [et al.] // *American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina)*. 2002. American College of Cardiology Foundation Web site. Available from March 23, 2007.
31. Risk stratification of patients with medically treated unstable angina using exercise echocardiography. / S. Lin, M. Lauer, T. Marwick // *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 720-4.
32. Variation in the use of stress testing and outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO Iib / H. Rajendra [et al.] // *Eur. Heart J.* 2008 29 (7): 880-887.
33. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making / E. Antman [et al.] // *JAMA.* 2000 Aug 16; 284(7):835-42.
34. Jeetley, P. Stress echocardiography is superior to exercise ECG in the risk stratification of patients presenting with acute chest pain with negative Troponin / P. Jeetley, L. Burden, R. Senior // *Eur. J. Echocardiography* 2006 7, 155e164.
35. Dobutamine stress tele-echocardiography for evaluation of emergency department patients with chest pain / J.A. Trippi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30:627-32.
36. Emergency Department Evaluation of Chest Pain Using Exercise Stress Echocardiography / M. Buchsbaum [et al.] // *Academic Emergency Medicine.* February 2001, Volume 8, Number 2, 196-199.

POTENTIAL ADVANTAGES OF USING STRESS-ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE FORM OF ISCHEMIC HEART DISEASE

D.N. PERUTSKY¹

T.I. MAKEEVA²

S.L. KONSTANTINOV¹

A.S. GRIDNEVA¹

¹⁾ *Regional clinical hospital of St. Ioasaf, Belgorod*

²⁾ *St. Petersburg State Medical Academy of Postgraduate Education*

e-mail: d_perutsky@yahoo.com

In this review potential advantages of using stress-echocardiography in patients with acute coronary syndrome, most important pathophysiological mechanisms of stress-echocardiography are considered. Directly the problem of risk stratification in patients with acute coronary syndrome with preferable using of stress-echocardiography is considered.

Key words: acute coronary syndrome, stress-echocardiography, viable myocardium, risk stratification.



УДК 159.922.8:616.89-008.441.44 (470.325)

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ В ПОДРОСТКОВОМ И ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

В.В. РУЖЕНКОВА
В.А. РУЖЕНКОВ

*Белгородский государственный
национальный
исследовательский университет*

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

В обзоре литературы описывается распространенность суицидального поведения в среде учащейся молодежи, его мотивы, особенности и факторы риска, свойственные молодому возрасту, а также гендерные характеристики попыток покушения на жизнь. Обсуждаются современные подходы к профилактике суицидального поведения учащейся молодежи.

Ключевые слова: суицидальное поведение, самоубийство, учащаяся молодежь, подростковый возраст, профилактика самоубийств.

В последние годы в России, параллельно со строительством гражданского общества автономно происходят и иные процессы, а именно «растрачивание» и девальвация морально-нравственных ценностей, устоев культуры, а самое главное – дезадаптация манипулируемой части общества в социуме. Ведущей тенденцией становится эскалация неопределенности, отсутствие адекватных представлений о будущем, поиск моделей и вариантов сиюминутного удовлетворения потребностей. Такая ситуация может быть определена как ситуация риска. Ее источниками являются: противоречия модернизации в современном мире, глобализация и интернетизация, виртуализация экономики, ускорение развития всех сфер жизни [29]. «Сегодня в любом обществе люди постоянно находятся в состоянии риска. Хотя в благополучном, процветающем обществе могут доминировать одни риски, а в нестабильном, кризисном – другие, избавиться от нарастающих угроз не удастся никому» [35].

По данным Госкомстата [22], в 1990-1991 годах из 100 тысяч россиян 26 человек добровольно расстались с жизнью. В 1992 году численность суицидентов увеличилась до 31, а в 1993 году – до 38 на 100 000 населения [5]. Во второй половине 1990-х годов число суицидов в различных регионах России варьировал от 35 до 45-50 случаев на 100 000 населения в год [15]. В 2002 г. частота завершенных суицидов в стране составила 38,6 случая на 100 000 населения, тогда как соответствующий средний показатель в мире равен 14,5 на 100 000. В Российской Федерации самоубийство, как причина смерти, занимает четвертое место после сердечнососудистых заболеваний, новообразований и болезней органов дыхания [15, 18].

Литературные данные [39, 52] свидетельствуют, что суицид является одной из основных причин смерти детей и подростков. В возрастной группе 11–19 лет уже предпринимали по меньшей мере 1 попытку расстаться с жизнью 5 % юношей и 8 % девушек, а 1,8 % – 2 и более [37]. Около 40 % молодых людей, совершивших парасуицидальное действие, уже имели ранее одну и более попыток самоубийства [38], а лица подросткового возраста составляют 26 % от числа всех поступивших в реанимационное отделение после совершения суицидальной попытки [26].

В России, которая лидирует среди стран СНГ по уровню завершенных подростковых суицидов, ежегодно около 3 тыс. детей и подростков кончают жизнь самоубийством [15]. Несмотря на то что суициды со смертельным исходом отмечаются чаще у лиц пожилого возраста, 19% смертей от самоубийства относится к лицам моложе 25 лет. При этом соотношение мальчиков к девочкам составляет 3:1, что связано со способом самоубийства – мужчины предпочитают механические или сильные травматические средства [31, 39], в то же время лица женского пола чаще предпринимает суицидальные попытки [7].

Считается [25], что ранний юношеский возраст (14–17 лет) является суицидально опасным, так как характеризуется высокой конфликтностью со средой, которая способствует формированию в дальнейшем агрессивности, ригидности, тревожности и фрустрированности, что осознается как неприспособленность к среде и приводит к раннему употреблению алкоголя и наркотиков, а также суицидальному

поведению. Кроме того, в этом возрастном периоде имеются и физиологические факторы риска суицидального поведения: повышенный уровень экскреции катехоламинов, изменчивый катехоламиновый индекс, повышенное содержание всех категорий липопероксидов.

В последнее десятилетие численность подростков, злоупотребляющих алкоголем составила 827,1 на 100 тыс. подростков, что в три раза выше этого показателя среди населения в целом [13]. Высокий уровень неблагополучных семей, злоупотребление алкоголем родителей, частые скандалы между родителями, оскорбления, физическое насилие – становятся фактором, стимулирующим несовершеннолетних и молодежь к потреблению психоактивных веществ и алкогольных напитков [12], что также является фактором риска суицидального поведения [6].

В суицидальном поведении подростков, страдающих пограничными нервно-психическими заболеваниями, более четко, чем у взрослых, выступает зависимость между готовностью к развитию патологических реакций с суицидальными тенденциями и влиянием условий внешней среды. В этих случаях, нередко, обыденные ситуации приобретают для подростков характер экстремальных со всеми вытекающими из этого последствиями [10].

Важное значение в формировании суицидального поведения у лиц молодого возраста играют психические расстройства у родителей [40]; т.е. – чем больше родители отягощены психопатологически, тем выше риск суицида у подростка. Кроме того, ссоры между родителями и детьми, низкая частота и качество общения родителей и детей, воспитание в неполной семье, являются значительными факторами суицидального риска [36, 40, 41, 45].

Суициды у подростков могут быть проявлением психогенных, острых аффективных реакций, а также результатом затяжных реактивных состояний. При этом взаимосвязь между причиной и следствием может быть не прямолинейной, а опосредоваться множеством других факторов: семейным и школьным микроклиматом, успеваемостью, взаимоотношениями со сверстниками, личностными особенностями [23].

В подростковом возрасте имеются некоторые особенности суицидального поведения, затрудняющие его диагностику [1]. Во-первых, это недостаточно адекватная оценка последствий своих действий, абстрактное восприятие понятия «смерть» (как что-то временное, похожее на сон), отсутствие четких границ между истинно суицидальной попыткой и демонстративно-шантажным аутоагрессивным поступком. Во-вторых – несерьезность, мимолетность и незначительность мотивов, которыми суициденты детско-подросткового возраста объясняют свои попытки самоубийства. В третьих – суицидальные попытки в детско-подростковом возрасте не имеют прямолинейной зависимости от наличия и характера психопатологической симптоматики и особенно важная роль принадлежит опосредующему влиянию окружающей среды. В-четвертых, самоубийства детей и подростков связаны с некоторыми видами отклоняющегося поведения: побегам из дома, прогулами школы, ранним курением, конфликтными отношениями с родителями [45, 46, 47, 49, 50]. Наряду со сказанным, самоубийство у подростков нередко носит подражательный характер [43, 46, 48], а большинство суицидов реализуются при незначительном временном разрыве от начала формирования суицидальных мыслей [8].

У подростков, также как и у взрослых, существует соотношение суицидов в зависимости от пола: мальчики и девочки порядка 3-4: 1 [16, 17, 21]. В детском возрасте суициды чаще совершают мальчики; в раннем пубертатном и пубертатном возрасте по частоте суицидов мальчики сравниваются с девочками, а в средний пубертатный период и старше чаще суициды совершают девочки [2, 19, 34]. Демонстративно-шантажные попытки чаще совершают мальчики, а с манипулятивной мотивацией – девочки [11].

Тот факт, что показатели самоубийств в подростковом возрасте выше среди мальчиков, чем среди девочек, давно широко признается. Однако, самоубийство как причина смерти в группе 15–19-летних, почти одинаковая у подростков обоего пола: 9,5% у мальчиков и 8,2% у девочек [53].



Более агрессивные способы выбирают суициденты мужского пола, по сравнению с суицидентами женского пола как во взрослой, так и в подростковой возрастной категориях [9]. Межличностные утраты, такие как недавнее разрушение романтических идей и другие, значительно повышают суицидальный риск только у мальчиков [46]. Это обусловлено тем, что «жертвы суицида» мужского пола часто развивали излишне зависимые отношения с противоположным полом, что делало их более уязвимыми к большому горю, когда взаимоотношения разрушались.

По нашим данным [27], основанным на социологическом исследовании студентов, внутренние и внешние формы суицидального поведения были в анамнезе у 32,5% обследованных. Внутренние формы (суицидальные мысли, замыслы, намерения) выявлены у 29,3% человек и появлялись в возрасте от 8 до 25 ($15,0 \pm 0,3$) лет, причем до десятилетнего возраста включительно – в 9,4% случаях (от имевших суицидальные мысли). В 15,9% мысли о нежелании жить перерастали в суицидальные замыслы и намерения в возрасте от 8 до 24 ($16,3 \pm 0,3$) лет, а в 9,8% случаях суицидальные мысли имели место на момент обследования.

Внешние формы суицидального поведения – попытки самоубийства встречались в 3,3% случаях в возрасте от 9 до 21 ($16,2 \pm 0,7$) года. Мотивами суицидального поведения были чаще всего выступали конфликты в интимно-личной сфере (разрыв, реже угроза разрыва значимых отношений), конфликты в семейной сфере (с родителями, «непонимание»), утрата смысла жизни (при депрессивных расстройствах). Способами самоубийства наиболее часто избирались самопорезы предплечий, отравления медикаментами и средствами бытовой химии. Во всех случаях помощь оказывалась на месте, в поле зрения врачей-психиатров данная категория суицидентов не попадала.

Анализ гендерных различий показал, что в общей сложности у лиц мужского пола внутренние и внешние формы суицидального поведения встречались в 25,1% случаев, а суицидальные попытки в 3,3% респондентов. У лиц женского пола все виды суицидального поведения наблюдалось чаще, чем у лиц мужского пола – в 36,2% случаев ($\chi^2 = 6,445$ $p=0,011$), а суицидальные попытки в 3,2% (различия статистически не значимы).

Корреляционный анализ выявил высокий уровень корреляционной зависимости внешних форм суицидального поведения с перепадами настроения в анамнезе ($r=0,75$ $p<0,001$) и средний уровень с употреблением наркотиков ($r=0,625$ $p=0,005$) и алкоголя ($r=0,531$ $p=0,02$), а также с возрастом начала сексуальной жизни ($r=0,526$ $p=0,022$), наличием более одного сексуального партнера ($r=0,650$ $p=0,003$) и регулярной сексуальной жизнью ($r=0,625$ $p=0,005$). Кроме того, исследуемые с суицидальными попытками часто – 63,2% случаев имели конфликтные отношения с родителями, а также опыт употребления наркотиков – 47,4%.

Приведенные данные свидетельствуют о наличии определенной дисгармоничности психического склада изучаемого контингента, более высоком темпе их социального взросления с элементами аддиктивного поведения на фоне эмоциональной неустойчивости. Такие личностные характеристики в известной мере, с одной стороны, ставили личность в конфликт с микросоциальной средой, с другой стороны – препятствовали поиску оптимального выхода из конфликтной ситуации, что обуславливало суицидальный способ реагирования в конфликтной ситуации.

Что касается профилактики суицидального поведения учащейся молодежи, то современная суицидология [4, 8, 10, 51] выделяет 3 ее уровня:

1. Первичный, включающий превенцию в семье, школе и обществе.
2. Вторичный – состоящий из кризисной помощи в пресуицидальном и раннем постсуицидальном периоде.
3. Третичный или поственцию, который состоит в помощи выжившим, членам семей и друзьям умерших суицидентов, преодолении «стигматизации» парасуицидентов.

Государственная общественная программа профилактики самоубийств и аутоагрессивного поведения должна проводиться по 8 направлениям [44]:



- 1) «школьные обучающие программы», где персонал учится выявлять учеников с повышенным суицидальным риском, а также осуществлять кризисное вмешательство при наличии суицидальной предрасположенности;
- 2) «общественные берегающие обучающие программы», где клерки, полицейские и другие общественные служащие получают навыки распознавания лиц с суицидальным риском;
- 3) «общее антисуицидальное образование», которое заключается в получении всеми людьми знаний суицидологии;
- 4) «скрининговые программы», в которых превентивные антисуицидальные меры «назначаются» в административном порядке служащим с высоким суицидальным риском;
- 5) «программы поддержки», которые осуществляются школами и общественными организациями для выявления группы риска, а также для оказания всесторонней поддержки лицам, решившим расстаться с жизнью;
- 6) кризисные центры и Телефоны Доверия, осуществляющие кризисную интервенцию;
- 7) программы ограничения лицам из группы риска доступа к огнестрельному оружию, наркотикам и другим средствам осуществления суицида;
- 8) программы поственции для оказания помощи выжившим (социально-поведенческий тренинг), обучению их навыкам совладания с ситуацией и ухода от суицидального поведенческого стереотипа.

Кроме того, большая роль отводится обучению врачей своевременно диагностировать депрессию [42], так как значительная часть суицидентов за 1-2 месяца до попытки покушения на жизнь обращаются к врачам общей практики. Другой специфический медицинский подход к интервенции – использование кризисных стационаров [51] с широким спектром кризисной психотерапии – набора психотерапевтических приемов и методов, направленных на помощь людям, находящимся в состоянии социально-психологической дезадаптации [3, 20, 33]. Если причина суицидального поведения кроется в семейно-личностных конфликтах рекомендуется [33] использовать семейную кризисную психотерапию, направленную на купирование суицидоопасных тенденций путем быстрого разрешения семейного конфликта; задача обязательного сохранения семьи при этом не ставится.

Телефон Доверия является адекватной и эффективной системой для предупреждения суицидов в системе суицидологической службы, включающей в себя кабинеты социально-психологической помощи, кризисное отделение и экстренную медико-психологическую телефонную службу [24, 30, 32]. Также сообщается об успехе кризисного вмешательства при помощи электронной почты [54].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о высокой распространенности суицидального поведения в подростковом возрасте, его специфических особенностях, затрудняющих раннюю диагностику и необходимость комплексного подхода к его профилактике.

Литература

1. Амбрумова, А.Г. Методические рекомендации по профилактике суицидальных действий в детском и подростковом возрасте [Текст] / А. Г. Амбрумова, Л. Я. Жезлова. – М. : [б. и.], 1978. – 13 с.
2. Амбрумова, А.Г. О ситуационных реакциях у подростков в суицидологической практике [Текст] / А. Г. Амбрумова, Е. М. Вроно // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – Т. 85, № 10. – С. 1557-1561.
3. Амбрумова, А.Г. О состоянии суицидологической службы в России [Текст] / А. Г. Амбрумова, Г. В. Старшенбаум // XII съезд психиатров России, Москва, 1-4 нояб. 1995 г. : материалы съезда / Рос. о-во психиатров. – М., 1995. – С. 28-29.
4. Амбрумова, А.Г. Принципы организации суицидологической службы и перспективы научных исследований [Текст] / А. Г. Амбрумова // Восьмой Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов, Москва, 25-28 окт. 1988 г. : тез. докл. : в 3 т. / Всесоюз. науч. о-во невропатологов и психиатров. – М., 1988. – Т. 1 : Симпозиумы съезда. – С. 226-228.
5. Анискин, Д.Б. Социально-психиатрические аспекты проблемы самоубийств в России [Текст] / Д. Б. Анискин // Социальная и судебная психиатрия: история и современность :

материалы юбил. конф. / Гос. науч. центр соц. и судеб. психиатрии Минздрава РФ ; под ред. Т. Б. Дмитриевой. – М., 1996. – С. 13-16.

6. Антонова, Е.В. Здоровье российских подростков 15-17 лет: состояние, тенденции и науч. обоснование прогр. его сохранения и укрепления [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.03 / Е. В. Антонова ; Науч. центр здоровья детей РАМН. – М., 2011. – 42 с.

7. Васильев, В.В. Особенности суицидального поведения у женщин: клиничко-социал. и профилактический аспекты [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.06. / В. В. Васильев ; Гос. науч. центр соц. и судеб. психиатрии Минздрава РФ. – М., 2011. – 35 с.

8. Войцех, В.Ф. Прогноз и превенция повторных самоубийств среди лиц с пограничными расстройствами и психически здоровых [Текст] : пособие для врачей / В. Ф. Войцех, Г. А. Скибина, А. Н. Паршин. – М. : [б. и.], 1998. – 17 с.

9. Воловаев, В.М. К вопросу о факторах суицидального риска [Текст] / В. М. Воловаев, Е. А. Панкратов // Новое, прогрессивное – в практику здравоохранения : тез. XXV науч.-практ. конф. врачей Ульянов. обл. / отв. ред. В. Н. Ярославцев. – Ульяновск, 1990. – С. 203-205.

10. Вроно, Е.М. Суицидология в России [Текст] / Е. М. Вроно // Вестник психосоциальной и коррекционно-реабилитационной работы. – 1996. – № 1. – С. 75-81.

11. Вроно, Е.М. О возрастном своеобразии аутоагрессивного поведения у психически здоровых подростков [Текст] / Е. М. Вроно, Н. А. Ратинова // Сравнительно-возрастные исследования в суицидологии : сб. науч. тр. / Моск. НИИ психиатрии ; отв. ред. В. В. Ковалев. – М., 1989. – С. 38-46.

12. Горшков, М.К. Молодежь России: социол. портрет [Текст] / М. К. Горшков, Ф. Э. Шереги ; Рос. акад. наук, Ин-т социологии [и др.]. – 2-е изд. – М. : Центр социал. прогнозирования, 2010. – 590 с.

13. Гребенникова, А. Современный институт семьи [Электронный ресурс] / А. Гребенникова // Факты. События. Комментарии. – 2002. – № 8. – Режим доступа: <http://www.fsk.ru/august/obozr/index.htm#2>.

14. Игумнов, С.А. Приоритетные проблемы охраны психического здоровья детей и подростков [Текст] // Молодое поколение XXI века: актуал. пробл. социал.-психол. здоровья, Казань, 23-26 мая 2006 г. : материалы III междунар. конгр. / под ред. А. А. Северного, Ю. С. Шевченко. – Казань, 2006. – С. 2-4.

15. Игумнов, С.А. Суицидальное поведение взрослого и подросткового населения в Российской Федерации и Республике Беларусь [Текст] / С. А. Игумнов, Н. К. Григорьева // Молодое поколение XXI века: актуал. пробл. социал.-психол. здоровья, Минск, 3-6 нояб. 2003 г. : материалы II междунар. конгр. / под ред. А. А. Северного, Ю. С. Шевченко. – М., 2003. – С. 59-60.

16. Лазебник, А.И. Современная суицидная ситуация в г. Ижевске и ее прогнозирование [Текст] / А. И. Лазебник, А. А. Сунцов, Г. А. Башкирова // Психическое здоровье населения России: соц. и эпидемиол. аспекты : материалы всерос. науч.-практ. конф., Ижевск, 14-16 апр. 1994 г. / редкол.: Ю. А. Александровский [и др.]. – М. ; Ижевск, 1994. – С. 120-122.

17. Лазебник, А.И. Сравнительный анализ завершенных суицидов среди здоровых и психически больных [Текст] / А. И. Лазебник, В. В. Васильев, В. Ю. Кочуров // Социальная и судебная психиатрия: история и современность : материалы юбил. конф. / Гос. науч. центр соц. и судеб. психиатрии Минздрава РФ ; под ред. Т. Б. Дмитриевой. – М., 1996. – С. 43-47.

18. Ласый, Е.В. Диагностика и профилактика суицидального поведения в общемедицинской практике [Текст] : метод. рекомендации : для врачей разных специальностей / Е. В. Ласый. – Минск : БелГИУВ, 1999. – 19 с.

19. Личко, А.Е. Типы акцентуаций характера и психопатий у подростков [Текст] / А. Е. Личко. – М. : Апрель Пресс : ЭКСМО-Пресс, 1999. – 406 с. – (Психология – XX век).

20. Лопатин, А.А. Самостоятельная специализированная суицидологическая служба в Кузбассе – модель региональной антикризисной помощи [Текст] / А. А. Лопатин, Н. П. Кокорина, А. М. Селедцов // XIII Съезд психиатров России, Москва, 10-13 окт. 2000 г. : материалы съезда / Рос. о-во психиатров. – М., 2000. – С. 317. – (Прил. к журн. «Социальная и клиническая психиатрия»).

21. Ниссен, Г. Агрессивность и аутоагрессивность у детей и подростков [Текст] / Г. Ниссен // Социальная и клиническая психиатрия. – 1992. – Т. 2, № 4. – С. 13-20.

22. О положении детей в Российской Федерации [Текст] : ежегод. гос. докл. : 2000 год / М-во труда и соц. развития Рос. Федерации. – М. ; Калуга : Ваш дом, 2000. – 107 с. : табл.

23. Подросток и депрессия. Межличностная психотерапия [Текст] : [пер. с англ.] / Л. Мафсон, Д. Моро, М. Вейсман [и др.]. – М. : ЭКСМО, 2003. – 315 с. – (Как стать психологом).

24. Полев, А.М. Неотложная психотерапевтическая помощь в системе комплексной превенции самоубийств [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / А. М. Полев ; Моск. НИИ психиатрии. – М., 1989. – 20 с.

25. Романова, И.В. Психофизиологические критерии риска суицидального поведения у школьников 14-17 лет [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 19.00.02 / И. В. Романова ; [Урал. гос. ун-т физ. культуры]. – Челябинск, 2010. – 22 с.
26. Руженков, В.А. Клинические и социальные аспекты суицидального поведения [Текст] / В. А. Руженков, А. В. Боева // Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины : материалы второй Рос. науч.-практ. конф., Орел, 26-27 апр. 2001 г. / Упр. общ. и проф. образования Адм. Орлов. обл. [и др.] ; под ред. Ф. С. Авдеева, И. А. Андреева, П. А. Яковлева. – Орел, 2001. – С. 12-14.
27. Руженков, В.А. Некоторые аспекты суицидального поведения учащейся молодежи и возможные пути предупреждения [Текст] / В.А.Руженков, В.В.Руженкова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – №4 (67). – С. 52-54.
28. Скибина, Г.А. Диагностика суицидального поведения при невротической депрессии [Текст] / Г. А. Скибина, И. А. Виноградова // XIII Съезд психиатров России, Москва, 10-13 окт. 2000 г. : материалы съезда / Рос. о-во психиатров. – М., 2000. – С. 319-320. – (Прил. к журн. «Социальная и клиническая психиатрия»).
29. Смирнов, В.А. Социальные проблемы молодежи российской провинции [Текст] / В. А. Смирнов // Вестник Московского университета. Сер. 18. Социология и политология. – 2008. – № 2. – С. 15-28.
30. Старшенбаум, Г.В. Психотерапия лиц с суицидоопасными кризисными состояниями [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. В. Старшенбаум ; Моск. НИИ психиатрии. – М., 1991. – 18 с.
31. Суицидальное поведение в юношеском возрасте [Текст] / К. Помро, М. Делорм, Ж.-М. Дрюо [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997. – Т. 7, № 3. – С. 63-68.
32. Телефонная психотерапевтическая помощь – Телефон Доверия – в системе социально-психологической службы [Текст] : метод. рекомендации / М-во здравоохранения РСФСР ; сост.: А. Г. Амбрумова, А. М. Полев. – М. : [б. и.], 1988. – 18 с.
33. Формы и методы кризисной психотерапии [Текст] : метод. рекомендации / разработ. Моск. НИИ психиатрии ; сост. Г. В. Старшенбаум. – М. : [б. и.], 1987. – 20 с.
34. Харисова, Н.А. Некоторые характеристики суицидального поведения у детей и подростков [Текст] / Н. А. Харисова // Актуальные проблемы современной психиатрии и наркологии : сб. материалов науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию юбилею Респ. психиатр. больницы № 1 М-ва здравоохранения Респ. Башкортостан / под общ. ред. А. Х. Турынова [и др.]. – Уфа, 1994. – С. 176-177.
35. Чупров, В.И. Молодежь в обществе риска [Текст] / В. И. Чупров, Ю. А. Зубок, К. Уильямс ; Рос. акад. наук, Ин-т соц.-полит. исслед. – 2-е изд. – М. : Наука, 2003. – 229 с.
36. Эйдемиллер, Э. Г. Психология и психотерапия семьи [Текст] / Э. Г. Эйдемиллер, В. Юстицкис. – [2-е изд., расш., доп.]. – СПб. [и др.] : Питер, 1999. – 652 с. : ил. – (Мастера психологии / гл. ред. В. Усманов).
37. Choquet, M. Adolescents : enquete nationale [Text] / M. Choquet, S. Ledoux. – Paris : Ed. Inserm, 1994. – 346 p. : ill.
38. Diekstra, R.F. W. An international perspective on suicide and its prevention [Text] / R. F. W. Diekstra // Current research on suicide and parasuicide : selected proceedings of the Second European Symposium on Suicidal Behavior, Edinburgh, June 1988 / Edinburgh University Press ; ed. by S. D. Platt, N. Kreitman. – Edinburgh, 1989. – P. 2-21.
39. Ellis, J. B. Adaptive characteristics and suicidal behavior: a gender comparison of young adults [Text] / J. B. Ellis, D. A. Lamis // Death. Stud. – 2007. – Vol. 31, is. 9. – P. 845-854.
40. Familial risk factors for adolescent suicide: a case-control study [Text] / D. A. Brent, J. A. Perper, G. Moritz [et al.] // Acta Psychiatr. Scand. – 1994. – Vol. 89, is. 1. – P. 52-58.
41. Gould, M.S. The impact of suicide in television movies. Evidence of imitation [Text] / M. S. Gould, D. Shaffer // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315, is. 11. – P. 690-694.
42. Meehan, P. J. Prevention: the endpoint of suicidology [Text] / P. J. Meehan // Mayo Clin. Proc. – 1990. – Vol. 65, is. 1. – P. 115-118.
43. Phillips, D.P. Clustering of teenage suicides after television news stories about suicide [Text] / D. P. Phillips, L. L. Carstensen // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315, is. 11. – P. 685-689.
44. Potter, L.B. Suicide prevention from a public health perspective [Text] / L. B. Potter, K. E. Powell, S. P. Kachur // Suicide Life Threat. Behav. – 1995. – Vol. 25, is. 1. – P. 82-91.
45. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study [Text] / D. A. Brent, J. A. Perper, G. Moritz [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 1993. – Vol. 32, is. 3. – P. 521-529.
46. Psychosocial risk factors of child and adolescent completed suicide [Text] / M. S. Gould, P. Fisher, M. Parides [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 1996. – Vol. 53, is. 12. – P. 1155-1162.



47. Psychosocial stressors more common in adolescent suicides with alcohol abuse compared with depressive adolescent suicides [Text] / M. J. Marttunen, H. M. Aro, M. M. Henriksson [et al.] // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 33, is. 4. – P. 490-497.
48. Robbins, D.A cluster of adolescent suicide attempts: is suicide contagious? [Text] / D. Robbins, R. C. Conroy // *J. Adolesc. Health. Care.* – 1983. – Vol. 3, is. 4. – P. 253-255.
49. Runeson, B. Psychoactive substance use disorder in youth suicide [Text] / B. Runeson // *Alcohol. Alcohol.* – 1990. – Vol. 25, is. 5. – P. 561-568.
50. San Diego Suicide Study. III. Relationships between diagnoses and stressors [Text] / C. L. Rich, R. C. Fowler, L.A. Fogarty [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 45, is. 6. – P. 589-592.
51. Stillion, J. M. Suicide across the life span : premature exits [Text] / J. M. Stillion, E. E. McDowell. – 2. ed. – Washington : Taylor & Francis, 1996. – 349 s. – (Series in death education, aging and health care).
52. Tishler, C.L. Suicidal behavior in children younger than twelve: a diagnostic challenge for emergency department personnel [Text] / C. L. Tishler, N. S. Reiss, A. R. Rhodes // *Acad. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 14, is. 9. – P. 810-818.
53. Wasserman, D. Global suicide rates among young people aged 15-19 [Text] / D. Wasserman, Q. Cheng, G. X. Jiang // *World Psychiatry.* – 2005. – Vol. 4, is. 2. – P. 114-120.
54. Wilson, G. Suicide prevention by e-mail [Text] / G. Wilson, D. Lester // *Crisis Intervention and Time-Limited Treatment.* – 1998. – Vol. 4, is. 1. – P. 81-87.

SUICIDAL BEHAVIOUR IN ADOLESCENT AND JUNIOR AGES

V.V. RUZHENKOVA
V.A. RUZHENKOV

*Belgorod National Research
University*

e-mail: ruzhenkov@bsu.edu.ru

The review includes the description of suicidal behaviour of studying young people, its reasons, features and risk factors which are typical for young ages, and gender characteristics of suicidal attempts. Modern preventive methods of suicidal behaviour are discussed.

Key words: suicidal behavior, studying young people, pubertal ages, suicidal preventive measures.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-008.331.1-018.74

ИЗУЧЕНИЕ ВКЛАДА ГИПЕРЭКСПРЕССИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

К.А. БОЧАРОВА*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail: Bocharova_k@bsu.edu.ru*

В статье представлены результаты исследования иммунного статуса у студентов-медиков, страдающих артериальной гипертензией. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ТФР- β . Данные изменения прогрессировали с тяжестью и длительностью артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, провоспалительные и противовоспалительные цитокины.

Актуальность проблемы. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных во многих странах, свидетельствуют о том, что основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертония. Причем число случаев заболевания, согласно эпидемиологическим данным, с возрастом прогрессивно растет. До середины 80-х годов прошлого столетия общепризнанным было мнение, что в подростковом и юношеском возрасте высокое артериальное давление (АД) является редкостью и регистрируется чаще всего на фоне основных заболеваний. Вместе с тем, по результатам эпидемиологических исследований артериальная гипертония (АГ) в подростковой и юношеской популяции населения в Российской Федерации составляет в среднем 4,8-14,3% [2, 3, 9]. В эпидемиологических исследованиях, проведенных за рубежом и в нашей стране, большое внимание сосредоточено в основном на изучении артериальной гипертензии у взрослых, в то время как артериальной гипертензии у подростков и лиц молодого возраста уделяется меньше внимания [1, 3, 8]. Большинство авторов согласны с утверждением, что артериальная гипертония у подростков и лиц молодого возраста определяет уровень артериального давления и здоровье пациента в дальнейшем [1, 5]. В последние годы внимание исследователей, занимающихся изучением проблемы артериальной гипертензии, все больше привлекает гипертония в молодом возрасте. Этот интерес может быть объяснен двумя причинами. Во-первых, попыткой найти истоки заболевания, которые «уходят, по-видимому, в тот возрастной период, в котором более всего формируется характер человека, его высшая нервная деятельность. А этим периодом, несомненно, является детский и юношеский» [3]. Во-вторых, тем, что в последние годы отмечается увеличение частоты гипертонической болезни у детей, подростков и юношей.

Еще совсем недавно этот недуг считался заболеванием преимущественно взрослых, чаще всего пожилых людей. Артериальная гипертония является самостоятельным заболеванием и одним из главных модифицированных факторов риска, способствующих развитию ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда,



инсульта и в конечном итоге инвалидности и смертности. Появление повышенного артериального давления в подростковом возрасте чревато риском сохранения его в последующие годы и неблагоприятным прогнозом в отношении возникновения вышеперечисленных сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому ранняя диагностика артериальной гипертензии в подростковом периоде весьма актуальна с целью проведения эффективной и своевременной профилактики и лечения, что позволит предотвратить серьёзный прогноз в зрелом возрасте. Адекватные профилактические мероприятия, направленные на исключение факторов риска в юном возрасте, могут дать медицинский, социальный и экономический эффект значительно выше, чем лечение гипертонической болезни у взрослых.

Структурные и функциональные изменения, возникающие в сердце и сосудах при артериальной гипертензии, являются причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогностическим фактором. В настоящее время большое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений при АГ нейроиммунноэндокринным нарушениям, эндотелиальной дисфункции. Эндотелий играет ведущую роль в регуляции тонуса сосудов, системы гемостаза, процессов воспаления [9]. Цитокины являются одними из основных медиаторов, опосредующих функцию эндотелия сосудистой стенки. Цитокины провоспалительного действия способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда, ремоделированию сосудистого русла [8].

Известно, что, несмотря на достижение целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, не всегда удается влиять на прогноз и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Одной из возможных причин является отсутствие корригирующего влияния терапевтических вмешательств на активность нейроиммунноэндокринного воспаления и функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки. В этой связи перспективными являются исследования по изучению механизмов становления, развития и прогрессирования артериальной гипертензии, что позволит оптимизировать терапию заболевания, контролировать прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений, улучшить прогноз.

Цель работы. Изучение показателей цитокинового статуса у студентов-медиков, страдающих артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 24 студента медицинского факультета НИУ «Белгородский государственный университет», страдающих артериальной гипертензией. Степень, стадию, риск развития сердечно-сосудистых осложнений определяли в соответствии с рекомендациями по АГ Всероссийского научного общества кардиологов, 2010. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Клиническая характеристика	Данные
Число наблюдений (количество человек)	24
Мужчины	20
Женщины	4
Средний возраст (лет)	17,1±1,6
Анамнестическая длительность заболевания (лет)	2,9±2,9
Степень артериальной гипертензии	
I степень (количество человек)	18
II степень (количество человек)	6

В исследование не включали больных симптоматической АГ, сахарным диабетом или ассоциированными клиническими состояниями по определению ВНОК 2010 г., воспалительными заболеваниями любой локализации.

Группа контроля была представлена 20 здоровыми донорами.

Содержание трансформирующего фактора роста – β_1 (ТФР- β_1) исследовали иммуноферментным методом (Amersham). Содержание про- и противовоспалительных цитокинов оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем Procon «Протеиновый контур» (Россия).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и их обсуждение. Эндотелиальные клетки принимают активное участие как в регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств крови, так и сосудистой проницаемости и процессов воспаления [2]. Цитокины являются одними из основных медиаторов, опосредующих функцию эндотелия. Цитокины провоспалительного действия рассматриваются в качестве маркеров прогрессирования поражения сосудистого русла [4].

Проведенная оценка содержания цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИНФ- γ) у больных АГ показала достоверное увеличение их концентрации в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АГ

№	Группы обследованных	n	ФНО α	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИНФ- γ
1.	Контроль	20	31,1 \pm 2,8	37,5 \pm 3,9	17,2 \pm 2,1	18,4 \pm 2,1	14,1 \pm 0,7
2.	Больные АГ I ст.	18	130,5 \pm 6,9 ^{*1}	100,1 \pm 9,0 ^{*1}	64,7 \pm 5,2 ^{*1}	60,7 \pm 3,7 ^{*1}	25,1 \pm 0,9 ^{*1}
3.	Больные АГ II ст.	6	321,1 \pm 9,2 ^{*1,2}	223,2 \pm 7,8 ^{*1,2}	212,6 \pm 6,2 ^{*1,2}	149,9 \pm 5,7 ^{*1,2}	42,7 \pm 5,1 ^{*1,2}

Наибольший уровень провоспалительной цитокинемии выявлен у больных II ст. АГ. Концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ превышала аналогичные показатели у больных АГ I ст. соответственно в 1,6 раза, в 2,5 раза, в 3,6 раза, в 3,2 раза, и в 1,9 раза. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов потенцирует прогрессирование нарушений в системе реологии крови, что сопровождается увеличением периферического сосудистого сопротивления, способствует процессам ремоделирования сосудистого русла, нарушению сосудистого тонуса, являющихся пусковым механизмом формирования и прогрессирования АГ.

Для цитокинов характерны плейотропность, дублирующие и перекрывающие эффекты, взаимодействие цитокинов в каскадах единой регуляторной системы [7]. Малая изученность активности противовоспалительных цитокинов при АГ обуславливает перспективность их изучения. В последние годы привлекает определение ростовых факторов и, в частности, трансформирующего фактора роста – β_1 (ТФР- β_1) при сердечно-сосудистой патологии в связи с их свойствами влиять на процессы ремоделирования сердца и сосудов, развитие осложнений при сердечно-сосудистой патологии. Определение концентрации ТФР- β_1 показало ее увеличение у больных АГ (80,1 \pm 5,4 пг/мл, $p < 0,01$) в сравнении с контролем (41,1 \pm 5,9 пг/мл). Наибольшее содержание ТФР- β_1 имело место в группе больных АГ II ст (87,2 \pm 6,9 пг/мл). Следует отметить, что ТФР- β_1 может действовать как противовоспалительный фактор: клетки экспрессируют ТФР- β_1 как ингибитор продукции провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-8, что косвенно подтверждается наличием прямой корреляционной связи между уровнем ТФР- β_1 и ФНО α ($r=0,77$, $p < 0,01$), ТФР- β_1 и ИЛ-8 ($r=0,74$, $p < 0,01$).

Следует отметить плейотропный характер ТФР- β_1 , если на начальных этапах воспаления усиление продукции ТФР- β_1 играет защитную роль, то когда степень активации перестает быть адекватной, первоначальный защитный механизм перерастает в патологический процесс, результатом которого является гиперпролиферация фибробластов, гладкомышечных клеток и развитие ремоделирования сосудистого русла.

С учетом противовоспалительной активности ИЛ-10 и его свойств влиять на продукцию ИЛ-1 β и ФНО α иммунными клетками, проведено определение данного цитокина в сыворотке крови больных АГ. Наибольшее его содержание (33,2 \pm 0,9 пг/мл, $p < 0,01$) определено при II ст. АГ, то есть у пациентов, имеющих более



длительный анамнез АГ. Установлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ИЛ-10 и ФНО α ($r=0,67$, $p<0,01$); ИЛ-10 и ИЛ-1 β ($r=0,63$, $p<0,01$).

Отмечено так же увеличение уровня в сыворотке крови больных АГ ИЛ-4, наибольшая его концентрация определена при II ст. АГ ($61,5\pm 4,9$ пг/мл). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ИЛ-4 и провоспалительными цитокинами ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, коэффициенты корреляции соответственно составили ($r=0,55$, $p<0,05$; $r=0,61$, $p<0,01$; $r=0,49$, $p<0,05$). Повышение уровня ИЛ-4 при АГ носит компенсаторный характер по отношению к цитокинам провоспалительного действия.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования выявили активацию провоспалительных цитокинов, коррелирующую с тяжестью артериальной гипертензии и длительностью гипертензивного анамнеза. Наряду с провоспалительной цитокинемией имеет место повышение содержания противовоспалительных цитокинов, что вероятно, носит компенсаторный характер и направлено на подавление продукции провоспалительных цитокинов с целью ограничения воспаления и тяжести поражения сосудистого русла при артериальной гипертензии. Определение иммунных механизмов формирования и становления артериальной гипертензии открывает новые возможности направления оптимизации патогенетической терапии данного заболевания.

Работа выполнена в рамках гранта ФЦП Развитие научного потенциала высшей школы 2010г. – 1.1 – 300 – 151 – 0136.

Литература

1. Александров, А.А. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков /А.А. Александров, В.Б. Розанов// Росс. педиатр. журнал. – 1998. – №2. – С 16-20.
2. Бабак, О.Я. Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция – ключевые звенья сердечно-сосудистой патологии при прогрессирующем заболевании почек/ О.Я. Бабак, И.И. Точий// Украинский терапевтический журнал. – 2004. – №4. – С.10-17.
3. Выявление и диспансерное наблюдение детей с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в экологических условиях крайнего севера и Сибири (методические рекомендации) /д.м.н., проф. Прахин Е.И.; к.м.н., Эверт Л.С.; к.м.н., Зайцева О.И. // Под общей редакцией д.м.н., член – корр. РАМН Манчук В.Т. Красноярск, КГМА, 2003., – 68 с.
4. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике/ А.В.Демьянов, Л.Ю.Котов, А.С.Симбирцев// Цитокины и воспаление. – 2003. – №3. – С.20-33.
5. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (методические рекомендации) // Приложение №1 к журналу «Педиатрия». – 2003. – №2.
6. Звездина, И.В. Артериальное давление в старшем подростковом возрасте // Росс.педиатр.журнал. - 2006.- № 6.- С 16-19.
7. Ковальчук, Л.В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Э.И. Рыбакова. – М.: Изд-во РГМУ, 1999. – 72 с.
8. Мирилашвили, Т.М. Эффекты флувастатина на состояние эндотелиальной функции и маркеры воспаления при АГ и дислипидемии/ Т.М. Мирилашвили, С.В. Виллефельде, Ж.Д. Кобалова// Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – №4. – С. 30-32.
9. Шальнова, С.А. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. – 2001. – №2. – С.3-7.

THE STUDY OF PROINFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES CONTRIBUTION IN PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION

K.A. BOCHAROVA

*Belgorod National
Research University*

*e-mail:
Bocharova_k@bsu.edu.ru*

The article presents results of research, concerning immune status at medical students, suffering from arterial hypertension. Increase of proinflammatory (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) and antiinflammatory (IL-4, TGF- β) cytokines level was discovered. These changes progressed according to the severity and duration of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

ПАТОБИОМЕХАНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПОЗВОНОЧНИКЕ ПРИ ПРОТРУЗИЯХ И ГРЫЖАХ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

С.В. НОВОСЕЛЬЦЕВ¹
Е.Л. МАЛИНОВСКИЙ²

¹⁾ Санкт-Петербургская медицинская академия постдипломного образования, Институт остеопатии

²⁾ ООО «Центр реабилитации», г. Обнинск

e-mail: melich@mail.ru

В статье на основе МРТ исследований больных с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника проведено изучение стадийности дегенеративно-дистрофических процессов в структурах позвоночника при протрузиях и грыжах межпозвонковых дисков. Выявлены различия патобиомеханических механизмов в позвоночно-двигательных сегментах грыж и протрузий в зоне их локализации и в смежных позвоночно-двигательных сегментах. В числе традиционно анализируемой симптоматики было проведено изучение влияния на частоту образования грыж и протрузий артритов и артрозоартритов дугоотростчатых суставов, классифицируемых в лучевой диагностике в качестве «спондилоартритов».

Ключевые слова: протрузия, грыжа межпозвонкового диска, дегенеративно-дистрофические изменения позвонков и межпозвонковых дисков, артрит дугоотростчатых суставов.

По данным ВОЗ не менее 2/3 людей в человеческой популяции страдает дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, известными под общим названием «остеохондроз» [7, 11]. Наиболее тяжелым осложнением при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника является грыжа межпозвонкового диска [4, 9]. В большинстве случаев заболевания наличие грыжи межпозвонковых дисков сопровождается яркими клиническими проявлениями, обусловленными стенозом латеральных и позвоночного каналов [6, 14]. Результатом дискогенного стеноза латеральных и позвоночного канала является выраженный болевой синдром, нарушение деятельности сегментарных нервов с последующей невропатией – в совокупности симптоматика этих процессов и определяет тяжесть заболевания.

Для выявления грыж межпозвонковых дисков традиционно используются методы лучевой диагностики [8, 13]. На современном этапе медицинской диагностики предпочтение отдается компьютерным методам исследования, представленными рентгеновской и магнито-резонансной томографией. Из указанных методов предпочтение для исследования структур позвоночника отдается МР-томографии, в основном за счет более успешной визуализации мягких тканей. В связи с этим МРТ в настоящее время рассматривается в качестве «золотого стандарта» при диагностике грыж и протрузий межпозвонковых дисков [1, 13].

На фоне несомненных успехов в диагностике грыж межпозвонковых дисков следует указать и на некоторые неясные моменты, связанные, в частности, с определением роли в патологическом процессе воспалительных и деформирующих процессов в дугоотростчатых суставах.

С этой целью было проведено сопоставление степени выраженности дегенеративных и дистрофических процессов в позвонках и межпозвонковых дисках при грыжах и протрузиях с частотой артритических процессов в дугоотростчатых суставах позвоночно-двигательных сегментов поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы. В группу исследования были включены пациенты с выраженными болевыми синдромами в области поясничного отдела позвоночника, обусловленными грыжами либо протрузиями межпозвонковых дисков, установленными на основании МР-томографии. Всего проведен анализ 81 пациента в возрасте от 18 до 70 лет. В соответствии с типологией грыжи пациенты распределены на 3 подгруппы. Эти подгруппы сформировались следующим образом: подгруппа «А»: включала пациентов с протрузиями дисков; подгруппа «В»: пациентов с протрузиями и грыжами дисков; подгруппа «С»: пациентов с грыжами дисков.

Следует подчеркнуть, что включение в группу исследования пациентов с протрузиями (подгруппа «А») авторы считают вполне правомочным, так как

протрузия и грыжа диска патогенетически неразделимы и представляют различные стадии одноименного патологического процесса [3].

В данном аспекте следует остановиться подробнее на стадийности патологического процесса грыжеобразования межпозвонковых дисков, определенной В.П. Берсневим и соавт., (1998):

1 стадия – выпячивание или протрузия диска; 2 стадия – выпадение пульпозного ядра и фрагментов диска в позвоночный канал (собственно грыжа); 3 стадия – скрытый спондилолистез или «соскальзывающий» диск; 4 стадия – стабилизация или самоизлечение.

Согласно представленной стадийности выделены следующие типы грыж дисков: протрузия диска: смещение в сторону позвоночного канала пульпозного ядра и выбухание в позвоночный канал элементов фиброзного кольца межпозвонкового диска (МПД) без нарушения его целостности (рис. 1, поз. «1»); экструзия: выбухание в позвоночный канал элементов фиброзного кольца и дегенерированного пульпозного ядра (рис. 1, поз. «2»); пролапс: выпадение в позвоночный канал через дефекты фиброзного кольца фрагментов дегенерированного пульпозного ядра, сохраняющих связь с диском (рис. 1, поз. «3»); секвестрация: смещение по позвоночному каналу выпавших фрагментов дегенерированного пульпозного ядра (рис. 1, поз. «4») [2].

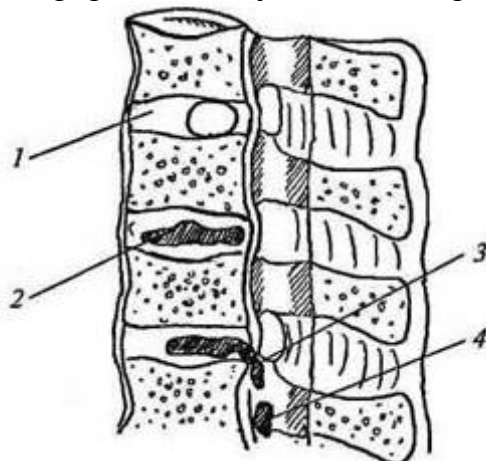


Рис. 1. Типы грыж в зависимости от стадии процесса грыжеобразования (по В.П. Берсневу и соавт.)

Представленные аргументы и позволили рассматривать протрузии в одном ряду с истинными грыжами МПД. Следует добавить также и то, что нередко в процессе МР-исследования врачи – лучевые диагносты, имеют сомнения в выборе окончательного диагноза при наличии протрузии. Рассматривая клинко-диагностические аспекты наличия протрузий межпозвонковых дисков следует заметить, что в части случаев протрузии вызывают компрессию латеральных каналов, обуславливая симптомокомплекс, сходный с таковым при грыжах дисков. Дефинитивными аргументами в таких случаях должны стать классификационные подходы американского общества радиологии позвоночника (ASSR), согласно которым циркулярная протрузия, перекрывающая 75% окружности позвонка должна рассматриваться как грыжа МПД [10, 15].

Таблица 1

Частота встречаемости протрузий и грыж в ПДС в подгруппах исследования

Подгруппа	L1-2, %	L2-3, %	L3-4, %	L4-5, %	L5-S1, %
«А» – протрузий	-	16,7	14,6	35,4	33,3
«В»					
Протрузий	6,1	8,2	26,5	40,8	18,4
Грыж	8,8	5,9	8,8	17,6	58,8
«С» – грыж	-	5,9	17,6	29,4	47,1

Примечание: общее количество протрузий и грыж в каждой из изучаемых подгрупп взято за 100%.



Пациенты в вышеописанных подгруппах распределились следующим образом: в подгруппу «А» вошло 25,9%, в подгруппу «В» – 46,9%, в подгруппу «С» – 27,2%.

Распределение долевого количества грыж и протрузий в подгруппах исследования представлено в табл. 1.

Возрастные и гендерные соотношения в представленных подгруппах показаны в таблицах 2 и 3, соответственно.

Таблица 2

Возрастное распределение пациентов в исследуемых подгруппах

Возрастная группа, лет	Подгруппа «А», %	Подгруппа «В», %	Подгруппа «С», %
18-29	4,9	3,7	3,7
30-39	4,9	6,2	13,6
40-49	6,2	18,5	6,2
50-59	6,2	12,3	3,7
60-69	3,7	6,2	-

Таблица 3

Распределение исследуемых пациентов в половых группах

Подгруппа «А»		Подгруппа «В»		Подгруппа «С»	
М., %	Ж., %	М., %	Ж., %	М., %	Ж., %
10,1	15,2	30,4	17,7	19,0	7,6

МРТ исследования проводилось на аппарате фирмы «Hitachi» с магнитной индукцией 0,4 Тл. Обязательными для достоверного исследования считалось проведение анализа фронтальной и сагиттальной томограмм, позиционирующихся на середине тел поясничных позвонков и серии аксиальных томограмм, визуализирующих суставные фасетки дугоотростчатых суставов (ДОС) на уровне ПДС от L1-L2 до L4-L5.

Анализ дегенеративно-дистрофических процессов в телах позвонков и межпозвонковых дисках производился на основе критериев, отраженных в табл. 4.

Таблица 4

Критерии диагностики дегенеративных и дистрофических изменений позвонков и межпозвонковых дисков

Критерии исследования	Лучевые симптомы
Дегенерация позвонков	Деформация тел позвонков
Дистрофия позвонков	Жировая дистрофия замыкательных пластинок и костного мозга тел позвонков.
Дегенерация дисков	Деформация, сужение межпозвонковых дисков
Дистрофия дисков	Дегидратация, уплотнение дисков

Оценка типологии деформаций тел позвонков производилась по следующим градациям: при минимальной деформации тела позвонка регистрировалось снижение высоты позвонка на 21-24%. При умеренной деформации высота любого отдела позвонка составляла 25-39%. При тяжелой степени деформация позвонка высоты тела позвонка снижена более чем на 40%.

Дистрофические изменения тел позвонков по типу жировой дегенерации либо остеосклероза костного мозга и замыкательных пластинок осуществлялись по классификации Modic [15].

Также в контексте определения типологии дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике проводилось оценка количества артритов и артрозоартритов в ДОС. При этом интерпретация активного артритического процесса в ДОС выполнялась на основе отека периартикулярных тканей в сочетании с сужением суставной щели. Симптоматика артрозоартрита определялась за счет добавления к вышеописанной симптоматике деформации и (или) склероза замыкательных пластинок.

Результаты и их обсуждение. Исследование частоты встречаемости дегенеративных и дистрофических нарушений позвонков поясничного отдела в исследуемых подгруппах показывает при наличии истинной грыжи МПД наибольшую

долю дегенерации дисков, в сравнении со случаями наличия только лишь протрузий (подгруппа «А») (табл. 5).

Таблица 5

Распределение количества дегенеративных и дистрофических нарушений в позвонках поясничного отдела

Поясничный позвонок, №	Подгруппа «А», %		Подгруппа «В», %		Подгруппа «С», %	
	ДГ, %	ДТ, %	ДГ, %	ДТ, %	ДГ, %	ДТ, %
1	30	-	44,7	10,5	40,9	9,1
2	35	-	57,9	5,3	40,9	4,5
3	45	-	57,9	18,4	45,5	4,5
4	45	15	60,5	18,4	63,6	-
5	45	20	55,3	28,9	68,2	18,2

Условные обозначения: ДГ – дегенерация, ДТ – дистрофия.

Изучение распределения типологии деформации позвонков в подгруппах исследования выявляет наибольшую сохранность тел позвонков верхней трети отдела (L1-L2) и прогрессирование деформации нижних позвонков. Причем наибольшая доля изменений была обнаружена в подгруппах «А» и «В». Напомним, что общим признаком, объединяющим эти подгруппы является наличие протрузий в ПОП (рис. 2-4).

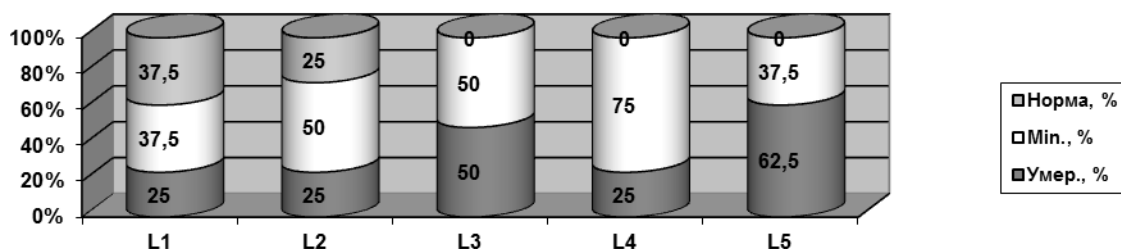


Рис. 2. Распределение типов деформаций позвонков в подгруппе «А».

Условные обозначения, здесь и далее: Норма – отсутствие отклонений, Min., – минимальные отклонения, умер., – умеренные изменения тела позвонка

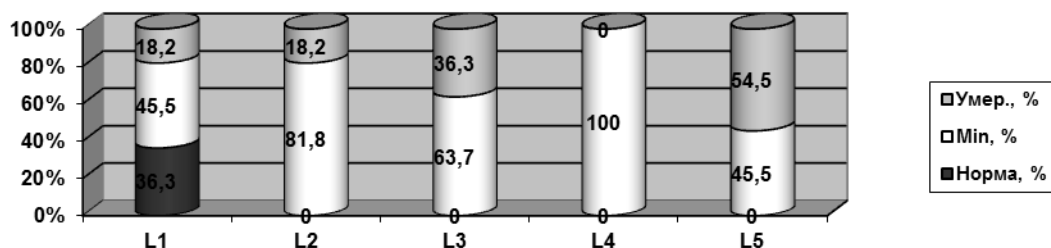


Рис. 3. Распределение типов деформаций позвонков в подгруппе «В»

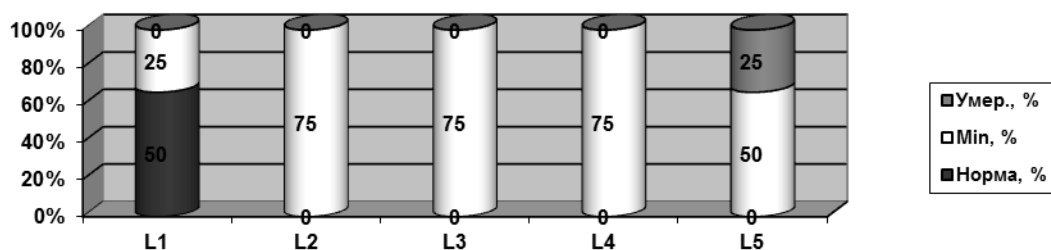


Рис. 4. Распределение типов деформаций позвонков в подгруппе «С»

Превалирование умеренного и минимального типов деформаций позвонков в подгруппах с протрузиями (подгруппы «А» и «В») и меньшая выраженность этих процессов при грыжах (подгруппа «С») позволяет предположить, что результатом протрузий является длительная нагрузка на позвонки в следствие биомеханических



нарушений, в то время как при грыжах следствием патологического процесса может явиться действие острого травматического агента на фоне дегенерации диска.

Подтверждением этому является результат анализа частоты встречаемости количества дегенераций МПД у пациентов с грыжами дисков (в подгруппах «В» и «С») (табл. 6).

Таблица 6

Распределение дегенеративных и дистрофических процессов в межпозвонковых дисках поясничного отдела позвоночника

Межпозвонковый диск, уровень	Подгруппа «А», %		Подгруппа «В», %		Подгруппа «С», %	
	ДГ, %	ДТ, %	ДГ, %	ДТ, %	ДГ, %	ДТ, %
L1-2	30	30	26,3	10,5	18,2	13,6
L2-3	25	35	31,6	15,8	22,7	13,6
L3-4	20	35	44,7	21,1	27,3	13,6
L4-5	20	35	44,7	23,7	50,0	22,7
L5-S1	40	30	52,6	21,1	59,1	27,3

Условные обозначения: ДГ – дегенерация, ДТ – дистрофия.

Коррелятивный анализ типологии дегенеративных и дистрофических нарушений позвонков и дисков (по частоте встречаемости) в зоне локализации протрузии диска и смежных ПДС (выше- и нижележащий уровень) в подгруппе «А» показывает большую нагрузку на вышележащие ПДС (рис. 5).

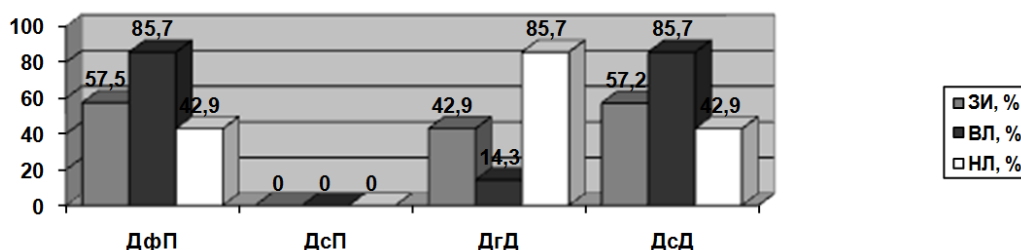


Рис. 5. Распределение дегенеративных и дистрофических процессов в позвоночно-двигательных сегментах в зоне локализации протрузии и смежных сегментах.

Условные обозначения: ДФП – деформация позвонков, ДсП – дистрофия позвонков, ДгД – дегенерация диска, ДсД – дистрофия диска, ЗИ – ПДС в зоне интереса, ВЛ – вышележащий ПДС, НЛ – нижележащий ПДС

Аналогичные исследования при сочетании грыж и протрузий (подгруппа «В») и при грыжах (подгруппа «С») в зоне интереса и смежных ПДС также выявляет дегенеративно-дистрофические процессы в позвонках и дисках при наличии протрузий (табл. 7) и избирательное поражение структур ПДС в зоне локализации грыжи диска (табл. 8).

Таблица 7

Распределение дегенеративных и дистрофических процессов в позвоночно-двигательных сегментах в зоне локализации протрузий и грыж и смежных сегментах

Признак	Зона локализации грыжи (ПДС), %	Вышележащий ПДС, %	Нижележащий ПДС, %
Деформация позвонков	100	100	20
Дистрофия позвонков	60	50	20
Дегенерация диска	70	50	20
Дистрофия диска	70	90	10
Протрузия диска	-	100	20

Таблица 8

Распределение дегенеративных и дистрофических процессов в позвоночно-двигательных сегментах в зоне локализации грыж и в смежных сегментах

Признак	Зона локализации грыжи (ПДС), %	Вышележащий ПДС, %	Нижележащий ПДС, %
Деформация позвонков	100	100	-
Дистрофия позвонков	66,7	-	-
Дегенерация диска	100	-	-
Дистрофия диска	66,7	33,3	-

Изучение взаимосвязи патологических изменений в ДОС в виде воспалительных и деформирующих процессов выявляет корреляцию дегенеративных изменений в позвонках и дистрофических изменений в межпозвонковых дисках (рис. 6-8).

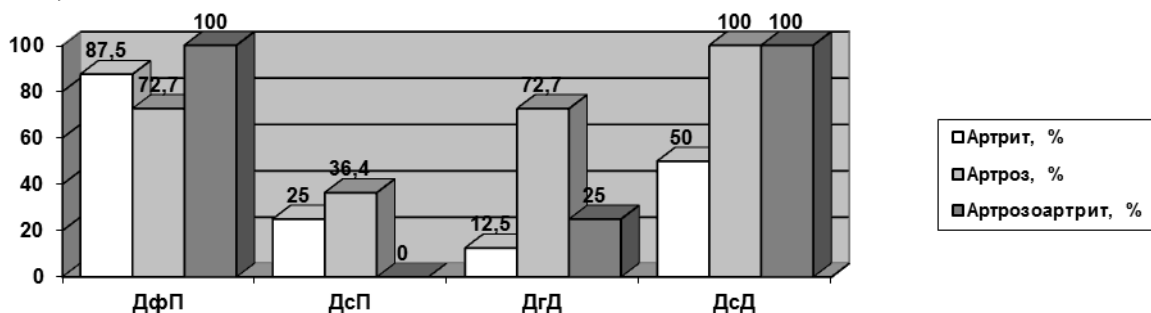


Рис. 6. Корреляция артритов и артрозов в дугоотростчатых суставах с дегенеративными и дистрофическими изменениями в позвонках и межпозвонковых дисках в подгруппе «А». Условные обозначения, здесь и далее: ДфП – деформация позвонков, ДсП – дистрофия позвонков, ДгД – дегенерация диска, ДсД – дистрофия диска

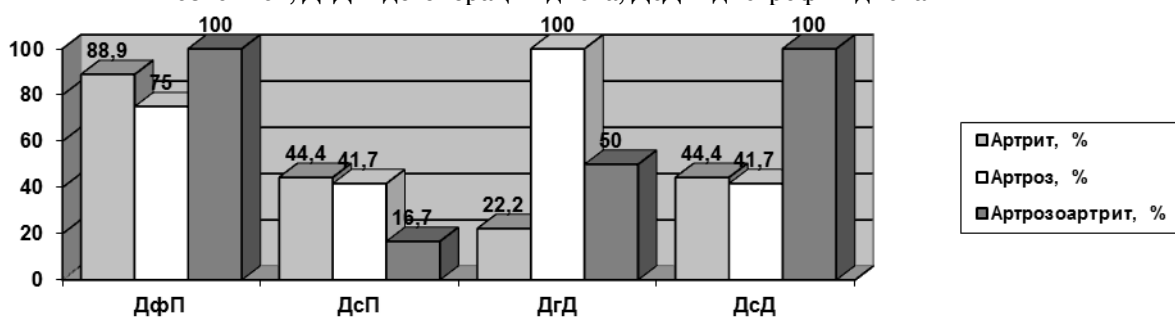


Рис. 7. Корреляция артритов и артрозов в дугоотростчатых суставах с дегенеративными и дистрофическими изменениями в позвонках и дисках в подгруппе «В»

Корреляция воспалительных и деформирующих изменений в ДОС с дегенеративными и дистрофическими изменениями позвонков и межпозвонковых дисков может объясняться следующим механизмом. Изменение соотношений между позвонками в результате уменьшения высоты дисков, а в части случаев и высоты отдельных позвонков, приводит в итоге к изменениям взаимоотношений между суставными отростками ДОС.

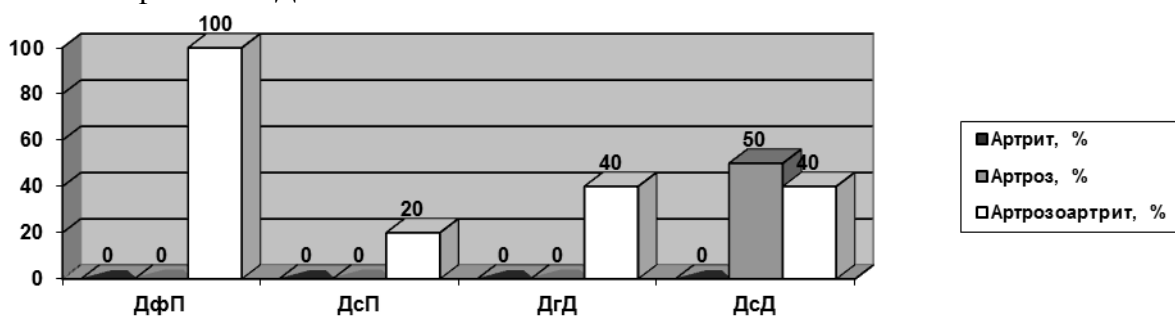


Рис. 8. Корреляция артритов и артрозов в дугоотростчатых суставах с дегенеративными и дистрофическими изменениями в позвонках и дисках в подгруппе «С»

Деформация суставных взаимоотношений влечет в свою очередь напряженность суставов, микротравматизацию периартикулярных структур, обуславливающую в конечном итоге развитие артритического процесса. Данная концепция согласуется с моделью напряженной целостности в ПДС, высказанной Р.Д. Фуллером (Fuller) [5].

Выводы.

1. Возникновение протрузий определяется длительными биомеханическими нарушениями в поясничном отделе позвоночника и повышенной несбалансированной нагрузкой на отдельные позвоночно-двигательные сегменты. При этом позвоночно-двигательный сегмент, позиционирующийся выше протрузии, испытывает большую нагрузку.

2. Образование грыжи в наибольшей степени связано с острой травматической ситуацией на фоне дегенеративного процесса в межпозвонковом диске, обуславливающей потерю его эластичности.

3. Развитие артритов и артрозоартритов дугоотростчатых суставов обусловлено дегенеративно-дистрофическими процессами в позвонках и межпозвонковых дисках, выступающих в качестве первичных, пусковых механизмов в развитии патоморфоза данных артритов.

Литература

1. Ахадов, Т.А. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника/ Ахадов, Т.А., Панов, В.О., Айххофф, У. // М.: 2000.-748с.
2. Берснев, В.П. Хирургия позвоночника, спинного мозга и периферических нервов/ Берснев, В.П., Давыдов, Е.А., Кондаков, Е.Н. // СПб.: «Специальная литература», 1998.-368с.
3. Зиняков, Н.Т. К вопросу о классификации и терминологии грыж межпозвонковых дисков/ Зиняков, Н.Т., Зиняков, Н.Н. // Ж. «Мануальная терапия». 2007.-№3 (27). -22-28.
4. Мангал, Р. Магнитно-резонансная томография при травматических и дистрофических поражениях позвоночника. Автореф. дисс... канд. мед. наук. М.: 1999. -16с.
5. Орел, А.М. Модели напряженной целостности (tensegrity-модели) в биомеханике позвоночника/ Орел, А.М. // Ж. «Мануальная медицина». 2009.-№4 (36).-С.84-96.
6. Ситель, А.Б. Мануальная терапия в комплексном лечении больных с компрессионными синдромами поясничного отдела позвоночника в зависимости от пространственного расположения грыж межпозвонковых дисков/ Ситель, А.Б., Никонов, С.В., Кузьминов, К.О. // Ж. «Мануальная терапия». 2007.- №4 (28).-С.24-36.
7. Хабилов, Ф.А. Клиническая неврология позвоночника/ Хабилов, Ф.А. // Казань: 2001.-472с.
8. Холин, А.В. Магнитная резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы/ Холин, А.В. // СПб.: «Гиппократ», 2000.-192с.
9. Boyce, R.H. Evaluation of neck pain, radiculopathy, and myelopathy: imaging, conservative treatment, and surgical indications/ Boyce, R.H., Wang, J.C. // Instr.Course Lect. - 2003. - №52. - P.489-495.
10. Brant-Zawadzki, M.N. Imaging Corner: Spinal Nomenclature. Inter- and intra-observer variability in interpretation of lumbar disc abnormalities: A comparison of two nomenclatures/ Brant-Zawadzki, M.N., Jensen, M.C. // Spine. 1995; 20: 388-90.
11. Frank P. Rontgenologcle Diagnose und differentialdiadnose von Verletzungen der obegen Halswirbelsaule // Rontgenblatter. - 1980. - Bd. 33, N 2., p. 67-76.
12. Gutmann, G. X-Ray diagnosis of spinal dysfunction/ Gutmann, G. //J. «Man.Med». 1970.-№8.-P. 73-76.
13. Kaiser, M. MRT of the spine/ Kaiser, M., Ramos, L. // Stuttgart: 1990.-211 p.
14. Kramer, J. Intervertebral disk diseases/ Kramer, J. // Stuttgart. G., Tieme Verlag: 1990. -312 p.
15. Modic, M.T. Imaging of degenerative disk disease/ Modic, M.T., Masaryk, T.J., Ross, J.S., Carter, J.R. // Radiology. - 1988. - Vol.168. - P.177-186.

PATHOBIOMECHANICAL DISTURBANCES IN VERTEBRAE IN CASES OF PROTRUSIONS AND VERTEBRAL HERNIAS

S.V. NOVOSELTSEV
E.L. MALINOVSKY²

¹⁾ *St. Petersburg institution
of osteopathy, St. Petersburg*

²⁾ *Public corporation
“Rehabilitation center, Obninsk”*

e-mail: melich@mail.ru

In the article on the basis of magnetic-resonance tomography research of intervertebral lumbar hernias and stages of dystrophy processes has been provided.

The difference between pathobiomechanics in hernias of vertebral segments and protrusions in zones of their localization and in adjacent vertebral segments were revealed. The study of influence on frequency of hernias formation and protrusions of vertebral joints arthritis, classified X-ray diagnostics as «spondyloarthritis» was conducted.

Key word: protrusion of intervertebral disk, degenerative-dystrophic changes in vertebrae and vertebral disks, arthritis of vertebrae joints.



УДК: 618.14-008.6

БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ МАТОЧНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

В статье представлены результаты изучения функционального состояния центральной нервной системы методом электроэнцефалографии у 30 девушек-подростков, страдающих дисфункциональным маточным кровотечением. Дана качественная и количественная характеристика альфа-ритма: регулярность, зональное распределение, модуляция, индекс, амплитуда, частота. Для оценки степени и характера реактивности корковых и подкорковых структур мозга проводили функциональные пробы с открыванием и закрыванием глаз, ритмической фотостимуляцией и дозированной гипервентиляцией.

В.С. ОРЛОВА
И.В. КАЛАШНИКОВА

*Белгородский государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: valent.or@yandex.ru

Установлено, что биоэлектрическая активность головного мозга у пациенток с функциональными нарушениями менструального цикла была в пределах возрастной нормы. Большинство полученных паттернов свидетельствовало о наличии диффузных общемозговых неспецифических изменений регуляторного плана. Выявленные изменения касались, главным образом, срединных структур мозга и носили функциональный характер легкой или средней степени выраженности.

Ключевые слова: девушки-подростки, дисфункциональные маточные кровотечения пубертатного периода, электроэнцефалография, альфа-ритм.

В последние годы совершенно обоснованно повысился интерес к здоровью подростков, так как многие хронические болезни взрослых – это пролонгированная патология подростков [1, 4]. С подростками связана надежда на улучшение качества здоровья ближайших поколений, они являются носителями репродуктивного потенциала следующего десятилетия. Однако, как показали проведенные нами исследования, нарушения менструальной функции – важнейшего маркера репродуктивного здоровья женщины, имеют тенденцию к росту. Частота нарушений менструального цикла в последнее десятилетие в Белгородской области среди девушек-подростков 15-17 лет вырос в 2,2 раза (с 2834,1±102,4 до 6199,6 ±142,2; $p < 0,001$), среди девочек 10-14 лет – в 5,3 раза (с 500,5±18,5 до 2676,8±85,7; $p < 0,001$) [9]. Первое место в структуре нарушений менструального цикла с большим отрывом от другой патологии занимает гипоменструальный синдром, на долю которого приходится 47,5±1,1%, второе место – нерегулярный цикл (21,7±0,9%), третье – дисфункциональные маточные кровотечения пубертатного периода в виде меноррагии, менометроррагии, полименореи (20,7±0,9%).

По данным Е.В. Уваровой (2006), среди подростков 15-18 лет в структуре гинекологических заболеваний преобладают нарушения менструального цикла, на которые приходится ровно половина всей патологии – 50,7%, а в структуре расстройств основное место занимают маточные кровотечения и вторичная аменорея [12].

Благодаря экспериментальным и клиническим исследованиям второй половины прошлого века, патогенез маточных кровотечений к настоящему времени достаточно детально изучен. Согласно современным взглядам, дисфункциональные маточные кровотечения в пубертатном периоде связаны с нарушением функции регуляторных центров головного мозга, а именно гипоталамо-гипофизарной системы, что является отражением возрастных особенностей подросткового организма – физиологической незрелости регуляторных центров и их неустановившихся связей с яичниками. Функциональное состояние высшей нервной деятельности, управляющей регуляторными механизмами репродуктивной системы, в период полового созревания неустойчиво, выработка дифференцировок в коре головного мозга и, особенно, в

гипоталамо-гипофизарных центрах недостаточна. Матка еще не завершает своего окончательного развития, ее рецепторы несовершенны, потенциал восприятия маткой раздражений и проведения их в центральную нервную систему выражен слабо. При этом гипофиз получает извращенные импульсы и в нем не координируется синтез гонадотропных гормонов – превалирует выработка фоллитропина, лютропин и пролактин продуцируются не в достаточном количестве. Действующие на этом фоне различные внешние и внутренние раздражители могут легко нарушать регуляторные механизмы репродуктивной системы, препятствуя установлению ее стереотипа и сопровождаясь маточным кровотечением. [2, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 17].

К объективным современным методам изучения функционального состояния высших регулирующих центров головного мозга, в том числе функционального состояния гипоталамических структур, относится исследование электрической активности головного мозга методом электроэнцефалография (ЭЭГ) [3]. В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния центральной нервной системы девушек-подростков, страдающих дисфункциональным маточным кровотечением.

Материал и методы исследования. Группу исследования составили 30 девушек-подростков, обратившихся по поводу маточного кровотечения, которое на основе анамнестических данных и клинического осмотра у всех расценено как умеренное и не требовало неотложных вмешательств. Об этом свидетельствовало удовлетворительное состояние пациенток, что позволяло в день обращения провести электроэнцефалографию без ущерба для их здоровья.

Электроэнцефалография проводилась аппаратом «Nicolet Biomedical EEG» при условии соблюдения всех стандартов, регламентируемых для использования данного метода. Исследование проводили в утренние часы не ранее чем через два часа после приема пищи. Запись ЭЭГ проводили в спокойной обстановке, в положении пациентки сидя в специальном кресле или лежа на кушетке в помещении с температурой 20-22 градуса С°. Число электродов, наложенных на конвекситальную поверхность черепа составляло не менее 21. Для монополярной регистрации накладывали щечный электрод, который располагали между круглой и жевательной мышцей рта. Два электрода накладывали на края глазниц для регистрации движений глаз и электрод заземления. Расположение электродов на голове осуществляли по стандартной схеме "десять-двадцать".

Для оценки степени и характера реактивности корковых и подкорковых структур мозга проводили функциональные пробы с открыванием и закрыванием глаз продолжительностью на 15 и 10 секунд соответственно, ритмической фотостимуляцией (ритмические световые мелькания) и дозированной гипервентиляцией (глубокое регулярное дыхание с усиленными выдохами в течение трёх минут). Оценивая реакцию на световую пробу, отмечали такие показатели, как степень снижения амплитуды, время появления реакции и время восстановления альфа-ритма. При оценке реакции мозга на ритмическую фотостимуляцию, отмечали время появления реакции, степень депрессии альфа-ритма, наличие или отсутствие реакции усвоения заданного ритма. При оценке пробы на гипервентиляцию, учитывали степень усиления амплитудных волн и замедление альфа-ритма, а при наличии патологии – характер высокоамплитудных медленных волн. Для фотостимуляции использовали низкочастотные и высокочастотные вспышки света. Проба с гипервентиляцией проводилась в течение 3-х минут, пациентка глубоко и регулярно дышала, с последующим усилением выдоха.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена вариационно-статистическими методами путем расчета средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m). Процент допустимой ошибки или вероятность различий (p) определяли по таблице Стьюдента. Достоверными считали результаты, когда ошибка была менее 5% ($p < 0,05$) [10].

Результаты исследования и их обсуждение. Нормальная запись электроэнцефалограммы представляет собой умеренно организованную кривую, имеющую определенные зональные различия по распределению ритмов и адекватно меняющуюся при функциональных нагрузках. В своей основе нормальный ритм



отражает общую организацию электрической активности мозга. Общепринято считать, что для нормальной фоновой электроэнцефалограммы характерна упорядоченность и регулярность волн с преобладанием альфа – активности, под которой подразумеваются ритмические колебания потенциала с частотой 8-13 в 1 секунду, средней амплитудой 30-70 мкВ, обычно модулированной в веретена и выраженной преимущественно в задних отделах мозга с убыванием к лобным отделам.

В ответ на открывание глаз в норме регистрируется одномоментная во всех отведениях реакция в виде депрессии альфа-ритма, который полностью восстанавливается в течение 3-4 секунд в ответ на закрывание глаз. На фотостимуляцию должна быть отчетливая реакция в виде усвоения ритма. Проба с дозированной гипервентиляцией в норме сопровождается незначительным увеличением амплитуды альфа-ритма в задних отделах мозга [5, 8, 11, 18].

С учётом изложенного, основными диагностическими критериями, по которым мы оценивали результаты ЭЭГ, были регулярность, зональное распределение альфа-ритма, его модуляции, индекс, частота и амплитуда волны, а также наличие других видов непатологической и патологической активности. Индивидуальный анализ каждого случая позволил выявить достаточно разнообразные варианты биоэлектрической активности головного мозга, которые касались указанных критериев и позволяли судить в каждом конкретном случае о характере функциональных нарушений структур мозга.

Обобщенный анализ фоновой ЭЭГ представлен в таблице 1, из которой следует, что из 30 пациенток регулярный альфа-ритм зарегистрирован только у 9 (30,0±8,4%), у остальных 21 (70,0±8,4%; $p < 0,01$) он не был строго регулярным. Правильное отчетливое зональное распределение альфа-ритма с преобладанием заостренных волн в затылочно-теменных отделах и убыванием к лобным отделам головного мозга, свидетельствующее об упорядоченной работе нейронов коры, выявлено лишь у каждой третьей больной – у 10 (33,3±8,6%), у остальных 20 (66,7±8,6%; $p < 0,02$) наблюдали сглаженность или нарушение зонального распределения альфа-ритма в виде перехода его в различные области передних отделов, что бывает характерно для мелких диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга.

Таблица 1

Характеристика альфа-ритма электроэнцефалограммы при маточных кровотечениях пубертатного периода

Параметры альфа-ритма	Характеристика альфа-ритма (n=30)			p
	регулярный	нерегулярный		
Регулярность ритма	9	21		p<0,01
	30,0±8,4%	70,0±8,4%		
Зональное распределение	отчётливое	сглаженное		p<0,02
	10	20		
Модуляция	33,3±8,6%	66,7±8,6%		p<0,001
	хорошо выражена	слабо выражена или отсутствует		
Индекс (%)	6	24	p<0,001	
	20,0±7,3%	80,0±7,3%		
	низкий (менее 25,0)	средний (26,0-70,0)		высокий (более 70,0)
Амплитуда (мкВ)	6	10	14	p<0,01
	20,0±7,3%	33,3±8,6%	46,7±9,1%	
	норма (30-70)	высокая (более 70)		
Частота, Гц	9	21		p<0,01
	30,0±8,4%	70,0±8,4%		
	10,1±1,1			

Модуляция альфа-ритма, выражающаяся в чередовании первоначально нарастания амплитуды волны, затем её убывания, визуально определяемых на паттернах ЭЭГ в виде характерных «веретен», свидетельствуя о нормальной биоэлектрической активности головного мозга, была хорошо выражена только у 6 обследованных девушек (20,0±7,3%).

Слабо выраженное образование указанных веретенообразных ритмов, а в некоторых случаях полное их отсутствие, напротив свидетельствует о повышенной функциональной активности головного мозга, что мы наблюдали у большинства пациенток – 24 (80,0±7,3%; $p < 0,001$).

Под индексом следует понимать показатель времени в процентах, в течение которого на каком-либо отрезке кривой ЭЭГ выражена активность альфа или другого ритма. В наших наблюдениях наиболее часто (46,7±9,1%) встречался высокий индекс альфа-ритма, когда он занимал более 70% времени. Однако у каждой третьей (33,3±8,6%) индекс альфа-ритма был средним и у каждой пятой (20,0±7,3%) – низким. У этих пациенток на кривых ЭЭГ занимали большой процент времени другие ритмы (бета, дельта, тета).

Величина амплитуды альфа-ритма ЭЭГ в диапазоне нормальных значений выявлена только у 9 (30,0±8,4%) пациенток, у остальных 21 (70,0±8,4%; $p < 0,01$) она была выше нормы, нередко превышая 100 мкВ и достигая в отдельных случаях 120-150 мкВ, что характеризовало картину как гиперсинхронный тип ЭЭГ. Увеличение амплитуды альфа-ритма до 120 и особенно до 150 мкВ рассматривается специалистами, как пограничный вариант между нормой и патологией и трактуется как пароксизмальная активность. Подобные паттерны, как правило, имели место у пациенток с рецидивом эпизодов маточного кровотечения. Частота альфа-ритма у всех пациенток была в пределах нормы, составив в среднем 10,1±1,1 Гц.

При проведении функциональных проб в изучаемой группе результаты не были однозначными. В пробе на открывание глаз у всех пациенток во всех отведениях наступала реакция в виде четкой депрессии альфа-ритма, что соответствовало принятым нормам. Однако восстановление его в ответ на закрывание глаз в течение 1 минуты (вместо 3-4 секунд) в полной мере отмечено только у 16 (53,3±9,1%) больных, у остальных 14 (46,7±9,1%), альфа-ритм восстанавливался неполностью, либо его восстановление не наблюдалось совсем.

Подобная реакция на пробу свидетельствует о наличии у этих пациенток диффузных общемозговых неспецифических изменений. Чаще всего указанные изменения могут быть обусловлены энцефалопатией в связи с сосудистыми проблемами, либо нейроинфекцией. В наших наблюдениях мы склонны объяснить указанные общемозговые изменения высокой инфекционной заболеваемостью девушек в период детства и пубертатного периода. Известно, что острые и хронические инфекции играют большую роль в развитии организма и становлении репродуктивной функции подростков обоего пола. Опасность острых вирусных инфекций сопряжена с цитопатическим воздействием возбудителя на клетки. В настоящее время установлено, что гонадотоксическим воздействием обладают вирусы эпидемического паротита, ветряной оспы, краснухи. Интоксикация, сопровождающая течение хронических гнойных инфекций (тонзиллита, отита, гайморита), особенно в период их обострения, поражает в первую очередь те органы и системы, которые находятся в этот период в процессе становления. В подростковом возрасте наиболее уязвимой системой является гипоталамо – гипофизарно – яичниковая.

При проведении провоцирующей пробы фотостимуляции в диапазоне частот 8-20 Гц в норме должна быть отчетливая реакция в виде усвоения ритма. В проведенном исследовании реакция усвоения световых мельканий на частотах, близких альфа – ритму, отмечалась практически у всех девушек за исключением двух. Однако активация ритма в виде увеличения амплитуды волны была различной степени выраженности от одного до трёх раз и более, что свидетельствует о достаточной способности коры головного мозга воспринимать внешние раздражители.

Проба с дозированной гипервентиляцией в норме сопровождается незначительным увеличением амплитуды альфа-ритма в задних отделах мозга. Проба с гипервентиляцией, которая проводится в течение 3-х минут, является провоцирующей, поскольку способствует сдвигу метаболических процессов в организме в сторону гипокапнии, т.е. в сторону ацидоза, который в свою очередь ослабляет антипароксизмальные механизмы в организме. Искусственно созданный ацидоз вызывает активацию стволовых образований мозга и в связи с этим провоцирует появление патологических изменений на ЭЭГ. У большинства пациенток –



у 22 ($73,3 \pm 8,1\%$; $p < 0,001$) в ответ на эту пробу выявлены нарушения таламо-кортикальных взаимоотношений регуляторного характера в виде билатерально синхронных всплесков преимущественно альфа и дельта-ритмов.

Таким образом, у девушек-подростков на фоне возникшего дисфункционального маточного кровотечения биоэлектрическая активность головного мозга была в пределах возрастной нормы. Результаты оценки основных диагностических критериев показали, что большинство полученных паттернов свидетельствовало о наличии у пациенток на фоне маточного кровотечения диффузных общемозговых неспецифических изменений регуляторного плана. Выявленные изменения касались, главным образом, срединных структур мозга и носили функциональный характер легкой или средней степени выраженности по классификации Е.А. Жирмунской (1991). Следовательно, электроэнцефалография позволяет, во-первых, исключить органическую природу повреждений структур головного мозга и, во-вторых, подтверждает функциональный характер генеза маточного кровотечения у пациенток пубертатного периода.

Литература

1. Альбицкий, В.Ю. Проблемы репродуктивного здоровья девочек-подростков республики Татарстан / В.Ю. Альбицкий, Т.И. Садыкова // Вопросы современной педиатрии. – 2006 – Т.5, №5. – С.11-16.
2. Роль биогенных аминов в гипоталамической регуляции репродуктивной функции / А.В. Арутюнян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т.ЛIII, выпуск 1. – С.98-106.
3. Жирмунская, Е.А. Клиническая электроэнцефалография (обзор литературы и перспективы использования метода) / Е.А. Жирмунская. – М.: Мэйби, 1991. – 77 с.
4. Журавлева, И.В. Здоровье подростков: социологический анализ / И.В. Журавлева. – М., 2002. – 240 с.
5. Иванов, Л.Б. Дифференциальная диагностика артефактных и реальных феноменов биоэлектрической активности мозга при компьютерной электроэнцефалографии (методические рекомендации) / Л.Б. Иванов. – М., 2000 – 38 с.
6. Крымская, М.Л. Значение гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе нарушений менструальной функции / М.Л. Крымская // Гинекология.- 2005.-Т.7.- №5-6. – С.268-269.
7. Кузнецова, М.Н. Ювенильные маточные кровотечения. Руководство по эндокринной гинекологии / М.Н. Кузнецова // Мед. информ. Агенство. – М., 2006. – С.274-292.
8. Лытаев С.А., Кипятков Н.Ю., Швец И.А. Использование компьютерного анализа ЭЭГ для скрининговой оценки психического здоровья – URL <http://www.primer.ru>. – 14.07.2008.
9. Орлова, В.С. Эпидемиология нарушений менструальной функции у девушек-подростков на примере Белгородской области / В.С. Орлова, И.В. калашникова, О.В. Мощная // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII. – вып. 3. – С.67-74.
10. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
11. Оценка нейрофизиологических механизмов дезадаптационных расстройств по паттернам ЭЭГ / И.А. Святогор [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 2005. – Т.55, №2. – С.178-188.
12. Уварова, Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века / Е.В. Уварова // Акушерство и гинекология. – 2006. – №1. – С.27-30.
13. Apter, D. Endocrinology to age menarche / D. Apter // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1985. – Vol. 22, № 6. – 753 p.
14. Duflos-Cohade, C. Menstrual cycle disorders in adolescents / C. Duflos-Cohade, E. Thibaud // Arch. Pediatr. – 2000. – Vol.7. – P.767-772.
15. Fanchin, R. Role revisit de la ZH sur le development follicular: Revisiting the role of ZH on follicular development / R. Fanchin // Gynecol. Obstet. Fertil.-2002. – Vol.30, №10. – P.753-764.
16. Feinturier, C. Mechanisms neuroendocriniens de la maturation pubertaire: Neurobiological mechanisms of the onset of puberty / C. Feinturier // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2002 – Vol.30, №10. -P.809-813.
17. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study / B. Friberg [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2006. – Vol.85, №2. – P.200-206.
18. Miller, R. Theory of the normal waking EEG: From single neurones waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges / R. Miller // Int. J. Psychophysiol. – 2007. – Vol.64, №1. – P.18-23.

BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE BRAIN AGAINST UTERUS BLEEDING AT TEENAGE AGE

**V.S. ORLOVA
I.V. KALASHNIKOVA**

*Belgorod National
Research University*

e-mail: valent.or@yandex.ru.

In article are presented results of studying of a functional condition of the central nervous system by a method electroencephalography in 30 girls-teenagers suffering dysfunctional uterine bleeding. The qualitative and quantitative characteristic of an alpha rhythm is given: regularity, zone distribution, modulation, index, amplitude, frequency. For an estimation of degree and character of reactance cortex cerebral and subcortical structures of brain spent functional tests with opening and closing of eyes, rhythmic photostimulation and the dosed out hyperventilation. It is established that bioelectric activity of brain at patients with functional infringements menstrual cycle was within age norm. The majority of the received patterns testified to presence diffuse brain nonspecific changes. The revealed changes concerned, mainly, median structures of a brain and had functional character of easy or average degree of expressiveness.

Key words: girls-teenagers, dysfunctional uterine bleedings in adolescents, electroencephalography, alpha-rhythm.



УДК 616.517 – 08 : 116 . 89

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ТРЕВОГИ И ИНТЕГРАТИВНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ У БОЛЬНЫХ АРТРОПАТИЧЕСКИМ ПСОРИАЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ТЕРАПИИ

**Р.Г. ШАПОВАЛОВ¹, Л.В. СИЛИНА¹,
И.И. БОБЫНЦЕВ¹, С.М. ЯЦУН²,
Е.В. ПИСЬМЕННАЯ¹, Д.С. СУМИНА¹**

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Курский государственный
университет

e-mail: daryasumina@yandex.ru

В комплексном лечении больных артропатическим псориазом использовался препарат дельтаран.

Была проведена оценка клинической эффективности, а также влияния препарата на психоэмоциональный статус больных псориазом, в сравнении с традиционной терапией.

Выявлено выраженное многостороннее позитивное действие препарата на состояние различных субсистем организма, нормализацию психоэмоционального и дерматологического статуса больных псориазом, по-сравнению с традиционным лечением.

Ключевые слова: псориазический артрит, дельтаран, терапия, психоэмоциональное состояние, клинические проявления.

В настоящее время в литературе все больше говорят о чешуйчатом лишае не как об изолированном кожном заболевании, а как о системной «псориазической болезни» с доминирующими проявлениями на коже. «Системность» заболевания проявляется в частом вовлечении в процесс не только кожного покрова, но и других систем и органов, в частности, опорно-двигательного аппарата при артропатической форме псориаза [5, 8, 16, 17]. Распространенность псориазического артрита (ПА) среди больных псориазом колеблется от 7 до 47%. Коварной особенностью артропатической формы псориаза является то, что у части пациентов заболевание может протекать безболезненно, что приводит к поздней постановке диагноза, когда изменения в суставах, приводящие в итоге к ограничению движений, уже необратимы.

Несмотря на то, что в большинстве случаев псориаз не представляет угрозы для жизни, но, тем не менее, он является непосредственной причиной появления весьма серьезных патологических проблем, социальной дезадаптации, физиологических дисфункций. При обострении процесса у пациентов возникает тяжелый психологический стресс, сопровождающийся чувством собственной неполноценности, психологического и социального дискомфорта, существенное снижение качества жизни больных, чрезмерная по интенсивности и длительности стресс-реакция играет важную роль в возникновении эндогенных, неинфекционных заболеваний профилактика и терапия которых составляет главную нерешенную проблему современной медицины [2, 7, 10, 12, 15]. В настоящее время нет единого универсального подхода к терапии псориаза. Широко используются препараты, обладающие противовоспалительным и антипролиферативным действием: кортикостероиды, цитостатики, биопрепараты и др. однако проблема лечения псориаза до сих пор не решена и является актуальной. Зачастую указанные препараты не только облегчают страдания пациента, но и даже усугубляют их. Это в первую очередь касается возрастающего количества серьезных психологических и ятрогенных осложнений и учащения развития тяжелых форм у больных псориазом. Указанные нами проблемы являются побудительным мотивом к изучению вопросов профилактики и лечению псориаза.

Известно, что стресс-лимитирующими системами, повышающими свою активность вследствие адаптации к стрессорным ситуациям, являются гормональная (гормоны системы адаптации), антиоксидантная и простогландиновая. Установлено, что действие на организм стрессорных агентов повышает в тканях активность каталазы, супероксиддисмутазы и циклооксигеназы. При адаптации эффективность прямого цитопротекторного действия стресс-лимитирующих систем,

функционирующих на уровне исполнительных органов, существенно повышается. Не исключено, что эти системы снижают чувствительность клеток к катехоламинам и кортикостероидам и, таким образом, играют важную роль в механизме десенситизации.

В настоящей работе нами больных препарат дельтаран, представляющий собой композицию 10 весовых частей синтетического нонапептида аналога дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП) и аминокислоты глицин (91 весовая часть), выпускаемый в виде ампул с лиофилизированным порошком белого цвета без запаха, хорошо растворимого в воде и предназначенного для интраназального применения, был включен в состав комплексной терапии группе пациентов, страдающих псориазическим артритом.

Основным механизмом действия препарата является антистрессовая протекция организма пациента – возмещение возникающего дефицита ДСИП, защищающего нейроны от разрушения при психоэмоциональном стрессе, токсических воздействиях, старении организма.

Дельтаран оказывает стабилизирующее влияние на эритроцитарные, митохондриальные и лизосомальные мембраны, обусловленные снижением уровня ПОЛ, индуцированного стрессом. Сам пептид не обладает прямым антиоксидантным действием, но его эффект на интенсивность ПОЛ опосредован активацией антиоксидантной защиты, что подтверждается данными о длительной активации супероксиддисмутазы. Считается, что способность данного пептида уменьшать накопления активных форм кислорода приводит к ограничению деструктивных последствий хронического или острого стресса [4, 9, 14]. Кроме того, включение дельтарана в схему лечения онкогематологических больных обеспечивало фармакологическую защиту ЦНС, нормализовал ритмику головного мозга. Клинический опыт применения препарата при диссомниях до и после операций у больных с приобретенными пороками сердца показал его эффективность при астенических состояниях, повышенной сонливости, головокружении, проявляя свойства корректора сна и бодрствования. Дельтаран применяли у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией атеросклеротического генеза при наличии у больных головной боли, тяжести и шума в голове, нарушений сна, раздражительности, эмоциональной неустойчивости, пониженного фона настроения [1, 3, 11]. Описано применением дельтарана для предупреждения развития нейрозаболеваний в условиях физических и психоэмоциональных стрессов. В предыдущих наших исследованиях дельтаран применялся в качестве компонента комплексной терапии больных обычной/вульгарной формой псориаза [6], а в этой работе нами исследовано действие препарата на клинический статус и состояние психо-эмоциональной сферы (наличие депрессивных синдромов и степени их выраженности) у больных артропатическим псориазом и артропатическим псориазом в сочетании с псориазической эритродермией.

Цель работы: оценить действие комплексной схемы лечения больных артропатической формой псориаза с учетом трансформации общеклинических показателей, суставных индексов и динамики изменения показателей антиоксидантной системы.

Материалы и методы. Исследование выполнено с участием 95 больных артропатическим псориазом, получавших амбулаторное или стационарное лечение в Курском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере и лечебно-диагностическом центре города Алексеевки Белгородской области. Набор группы больных проводился в течение 2008 – 2010 гг. все больные прошли обследование, включающее общеклиническое и дерматологическое обследования, психологические тестирование, ревмопробы, рентгенологическое исследование суставов и позвоночника.

Общими критериями включения пациентов в группу наблюдения являлись:

- 1) наличие различных форм псориазического артрита (асимметричный моно-олигоартрит, артрит дистальных межфаланговых суставов, симметричный ревматоидноподобный артрит);
- 2) возраст пациентов от 40 до 60 лет;



- 3) наличие не менее двух рецидивов в год;
- 4) отсутствие сопутствующих соматических заболеваний в стадии обострения, требующих поддерживающей медикаментозной терапии;
- 5) значение индекса PASI более 5 баллов;
- 6) наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований.

Критериями исключения являлись отсутствие хотя бы одного из критериев исключения.

Критериями включения в группу больных псориазическим артритом и подтверждающими диагноз, были критерии, утвержденные Американской Ассоциацией ревматологов:

- 1) поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп;
- 2) одновременное поражение трех суставов одного пальца;
- 3) раннее вовлечение в процесс пальцев стоп;
- 4) талалгия;
- 5) наличие кожных псориазических высыпаний или поражений ногтевых пластинок;
- 6) случаи псориаза у кровных родственников;
- 7) отрицательные реакции на ревматоидный фактор (РФ);
- 8) наличие остеолитизиса;
- 9) сакроилеит;
- 10) развитие паравертебральных оссификаций.

Все пациенты были разделены на две обследуемые группы, рандомизированные по полу, возрасту, течению заболевания, наличию сопутствующей патологии. Первую группу (45 человек) составили пациенты с диагнозом ПА, которым проводили традиционное лечение в соответствии со «Стандартом медицинской помощи больным псориазом (утвержд. МЗ и СР РФ от 30.05.2006 г. № 433)». Схема традиционного лечения включала в себя десенсибилизирующие средства (натрия тиосульфат), антигистаминные препараты (лоратадин), седативные препараты (экстр. валерианы табл.), витамины группы В, аевит, нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак), омега-3, наружные лекарственные формы с салициловой кислотой, серой, нафталанской нефтью. Вторую группу составили больные (50 человек), получавшие, наряду со стандартной схемой, дельтаран интраназально по 0,3 мг в 0,5 мл физраствора два раза в день в течение 20 дней (на курс 12 мг). Для исключения эффекта плацебо больным первой/контрольной группы, получавшим только стандартное лечение, вводили по аналогичной схеме физиологический раствор. Используемая в работе схема комплексной терапии псориаза с применением дельтарана запатентована (патент на изобретение № 2322255 от 20.04.08г. «Способ лечения псориаза») [13].

Оценку клинических проявлений псориаза проводили по выявлению основных симптомов заболевания: эритема, инфильтрация, шелушение, зуд, псориазические феномены (триада и Кебнера). Для оценки проводимого лечения использовался индекс PASI и дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Диагноз ПА устанавливали согласно диагностическим критериям, разработанным институтом ревматологии РАМН (1989). Активность ПА оценивали по количеству болезненных и воспаленных суставов, уровню С-реактивного белка, выраженности боли в суставах, а также на основании мнения врача и пациента. Клиническую форму устанавливали согласно классификации В.А.Молочкова (2007): тяжелая, обычная (средней тяжести и легкая), злокачественная и ПА в сочетании с диффузными заболеваниями соединительной ткани, ревматизмом, реактивными артритом и подагрой.

Обследование включало осмотр дерматологом и консультацию психотерапевта. Нами было проведено анкетирование всех пациентов на предмет определения психических и соматических симптомов тревоги, наиболее часто встречающихся в клинической практике. Психическое состояние пациентов исследовалось методом психодиагностического тестирования (шкалы тревоги Спилберга и опросника Тейлора).

Для оценки тяжести псориаза и эффективности проводимой терапии использовался индекс PASI, а определения уровня качества жизни больных псориазом применялась специфическая анкета, разработанная и адаптированная для дерматологических больных «СКИНДЕКС – 29».

Достоверность полученных результатов определялась по парному и непарному t-критерию Стьюдента и методу линейной корреляции Пирсона.

Пациенты, страдающие артропатической формой псориаза, были отобраны нами из общей группы больных вследствие явной системности процесса с поражением суставного аппарата, кожи и ее придатков, а также максимально выраженных нарушений психо-эмоциональной сферы. При обследовании психического состояния пациентов нами выявлены различные изменения, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Степень выраженности психических симптомов тревоги у больных различными формами псориаза в стадии обострения заболевания

№	Группы	До лечения (n=95)	1 группа (стандартное лечение) (n=45)	2 группа (лечение с дельтараном) (n=50)
	Психические симптомы тревоги			
1	Раздражительность (Р)	70,5±4,12	50,3±2,88*	43,6±2,75*. ¹
2	Нарушение сна (НС)	65,4±3,66	52,7±2,91*	48,3±0,91*. ¹
3	Внутреннее напряжение (ВН)	50,6±0,78	42,3±1,16*	40,7±1,53*
4	Страх и мрачные предчувствия (СМ)	50,7±0,93	40,5±1,03*	38,2±1,96*
5	Нарушение концентрации (НК)	68,4±2,93	52,4±2,72*	50,5±2,12*
6	Повышенная чувствительность к соматическим ощущениям (склонность к ипохондрии) (ПСС)	45,3±0,77	39,2±1,16*	35,6±1,78*. ¹
7	Повышение старт ответа (импульсный, раздраженный ответ) (ПСО)	36,2±0,49	30,1±1,73*	28,4±0,94*

Примечание: * p<0,05, в сравнении с показателями до лечения; ¹ p<0,05, в сравнении с показателями стандартного лечения.

Из представленной таблицы видно, что стандартная терапия нивелировала выраженность психических симптомов тревоги не так интенсивно, как терапия с использованием дельтарана. И вообще, эти симптомы сохраняли достаточно значимо свои цифровые значения и к завершению курса терапии. Максимальной трансформации в этом блоке подверглись раздражительность (она снизилась на 29%) в первой группе больных и на 39% во второй группе пациентов. Кроме того, у пациентов улучшился сон – цифровой показатель уменьшился в первой группе на 20%, а во второй – на 27%. Следует отметить уменьшение значений показателей склонности к ипохондрии и наличия раздраженного ответа во второй группе пациентов (на 23,7%). Безусловно, мы не ожидали кардинальных изменений психического статуса по отношению к симптомам тревоги в исследуемых группах больных, так как пациенты не получали сугубо специфического лечения с применением транквилизаторов и антидепрессантов. Но полученные нами результаты весьма обнадеживающие: препарат дельтаран не относится к указанным группам препаратов, не вызывает привыкания, безвреден, оказывает многостороннее положительное действие на различные подсистемы организма больных как прямо, так и опосредовано.

Несколько иная картина может быть продемонстрирована при анализе данных, полученных при исследовании степени выраженности соматических симптомов тревоги у пациентов, получавших различные виды терапии. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Совершенно определенно и значимо снизились в первой и второй группах пациентов показатели мышечного напряжения – соответственно на 20 и 40%, тремора – на 52,7 и 57,9% . Почти и более чем вдвое снизились значения показателей сердцебиения, потливости, сухости во рту, слабости. Полученные данные следует объяснить положительным действием дельтарана на степень выраженности психосоматических влияний на состояния психоэмоциональной сферы больных



суставным псориазом. Нечасто встречающиеся симптомы в этом блоке – диарея, трудности глотания, снижение сексуального интереса – их цифровые значения также имели тенденцию к снижению, но не так значительно. Синдром онемения или наличия парестезий в конечностях нивелировался недостаточно активно, так как суставной синдром, имеющихся у этой группы пациентов, сам по себе клинически проявлялся выраженной неврологической симптоматикой и суставными нарушениями, имеющими органическое происхождение, что, безусловно, сочеталось с возникающими соматическими тревожными симптомами.

Таблица 2

Степень выраженности соматических симптомов тревоги у больных различными формами псориаза в стадии обострения заболевания

№	Группы	Соматические симптомы тревоги		
		До лечения (n=95)	1 группа (станд. лечение) (n=45)	2 группа (лечение с дельтараном) (n=50)
1	Мышечное напряжение	20,2±0,82	16,3±0,33*	12,3±0,03 ^{*,1}
2	Тремор	41,4±0,93	20,9±1,25*	15,8±0,67 ^{*,1}
3	Потливость	51,6±1,12	39,6±2,76*	27,5±2,11 ^{*,1}
4	Сердцебиение	40,7±1,10	29,5±3,57*	18,2±1,73 ^{*,1}
5	«Стеснение» в груди и дискомфорт	29,8±0,76	18,4±2,34*	15,8±0,94 ^{*,1}
6	Дыхательный дистресс	16,9±0,55	11,7±0,94*	9,9±0,32 ^{*,1}
7	Сухость во рту	30,4±1,76	22,5±1,78*	19,6±1,21 ^{*,1}
8	Трудности глотания	7,5±0,82	4,1±0,09*	3,2±0,04 ^{*,1}
9	Диарея	4,4±0,11	2,1±0,03*	0,9±0,02 ^{*,1}
10	Учащенное мочеиспускание	13,7±0,92	5,6±0,32*	3,7±0,84 ^{*,1}
11	Снижение сексуального интереса	34,8±2,11	32,2±1,69*	29,4±2,74 ^{*,1}
12	Головокружение	25,4±0,37	19,7±0,82*	18,3±0,61 ^{*,1}
13	Онемение и/или парестезии в конечностях	87,6±2,14	70,5±2,30*	63,9±0,45 ^{*,1}
14	Слабость	67,8±1,87	51,9±2,48*	47,6±1,73 ^{*,1}

Примечание: * $p \leq 0,05$ – 0,001, в сравнении с показателями до лечения;

¹ $p \leq 0,05$ – 0,001, в сравнении с показателями стандартного лечения.

При исследовании данных, полученных нами после проведения психодиагностического тестирования с использованием шкал и теста Спилберга-Ханина и Тейлора (табл. 3) обращает на себя внимание выраженное снижение показателей как реактивной, так и личностной тревожности.

Таблица 3

Показатели различных шкал, отражающие психическое состояние и качество жизни пациентов, страдающих псориазом

№	Показатели	Группы		
		До лечения (n= 95)	1 группа (стандартное лечение) (n=45)	2 группа (лечение с дельтараном) (n=50)
1	Реактивная тревога по тесту Спилберга	40,4±0,77	22,6±0,93*	16,3±0,43 ^{*,1}
2	Личностная тревога по тесту Спилберга	44,3±0,89	18,5±0,46*	14,9±0,22 ^{*,1}
3	Шкала Тейлора	35,5±0,67	20,8±0,03*	17,2±0,45 ^{*,1}
4	СКИНДЕКС-29	60,5±1,81	30,7±0,92*	21,1±1,86 ^{*,1}

Примечание: * $p \leq 0,001$, в сравнении с показателями до лечения; ¹ $p \leq 0,001$, в сравнении с показателями стандартного лечения

Цифровое значение показателя реактивной тревожности снизилось на 55% в первой группе пациентов и на 60% во второй группе, а личностной – соответственно на 60 и 68%. Полученные показатели свидетельствуют о том, что комплексная терапия положительно влияла на состояние дермы у больных псориазом, а также минимизировала, насколько это возможно, и степень выраженности суставного синдрома.

Оценка клинических проявлений и показателя качества жизни в обеих группах пациентов представлена в табл. 4.



Таблица 4

Изменение индексов PASI и ДИКЖ в группах больных ПА, получавших различные виды терапии (M±m)

Показатель Группа	PASI		ДИКЖ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Стандартное лечение (n=45)	17,43±1,65	14,92±1,03*	19,49±1,21	16,22±1,73*
Лечение с дельтараном (N=50)	18,02±0,99	7,15±0,3 ^{*.1}	21,15±0,38	9,13±0,51 ^{*.1}

Примечание: * – p≤0,05-0,001 в сравнении с показателями до лечения; ¹ – p≤0,001 в сравнении с показателями больных, получавших стандартное лечение.

Интегративные показатели – индекс PASI и дерматологический индекс качества жизни весьма наглядно продемонстрировали клиническую эффективность используемого нами способа терапии артропатического псориаза.

К концу курса терапии индекс PASI в группе больных, получавших дельтаран, уменьшился на 61% (p<0,001), а в группе больных, лечившихся традиционно – на 18% (p<0,05). Аналогичная динамика наблюдалась и в изменении индекса ДИКЖ. Так, использование дельтарана снижало его значения на 57%(p<0,001), а стандартное лечение – на 16% (p<0,001). Сравнение показателей изученных нами дерматологических индексов у больных, получавших лечение с дельтараном или только стандартную схему терапии, также показало высокую эффективность применения препарата.

Таким образом, включение дельтарана в состав комплексной терапии больных псориазическим артритом оказывает выраженное многостороннее позитивное действие на состояние различных subsystems организма пациентов, нормализуя психоэмоциональный их статус и приводя к значениям нормы интегративные дерматологические индексы.

Литература

1. Белогубова, М.Б. Влияние препарата дельтаран на показатели цитопении и состояние ЦНС у детей, получавших высокодозную химиотерапию / М.Б.Белогубова // Рос.биомед.журн. – 2001. – Т.70, №3. – С.51.
2. Беляев, Г.М. Псориаз. Псориазическая артропатия / Г.М.Беляев. – М.: Медпрессинформ, 2005. – 272 с.
3. Бояринцева, С.А. Применение дельтарана в практике невролога / С.А.Бояринцева // Психол.журн. – 2001. – Т.17, №4. – С.56-59.
4. Коплик, Е.В. Дельта-сон индуцирующий пептид и препарат дельтаран: потенциальные пути антистрессовой протекции / Е.В.Коплик, П.Е.Умрюхин, И.Л.Конорова // Журн.неврологии и психиатрии. – 2007. – Т.107, №12. – С.50-54.
5. Кубанова, А.А. Новые аспекты в патогенезе и лечении спориоза / А.А.Кубанова, В.А.Самсонов, С.М.Федоров // Вестн.дерматологии и венерологии. – 2000. – №4. – С. 27-31.
6. Левшин, Р.Н. Влияние дельтарана на эффективность лечения больных псориазом и состояние регуляторных систем организма. Автореф.дисс...к.м.н. Курск, 2009
7. Павлова, О.В. Психосоматические аспекты патогенеза хронических кожных заболеваний / О.В.Павлова // Психол.журн. – 2003. – Т.24, №5. – С.88-94.
8. Псориаз и псориазический артрит / В.А.Молочков, В.В.Бадюкин, В.И.Альбанова, В.А.Волнухин. – М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия. 2007. – 300 с.
9. Прудченко, И.А. Синтез и антиэпилептические свойства аналогов пептида дельта-сна / И.А.Прудченко, Л.В.Сташевская, И.П.И.Михалева // Биоорг.химия. – 1993. – Т.19, №1. – С.43-55.
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем. Руководство для практикующих врачей. – 2005. / А.А.Кубанова и др. Под общей ред. А.А.Кубановой, В.И.Кисиной. М.: Литтерра.
11. Самборский, Е.В. Влияние препарата дельтаран на течение травматической болезни головного мозга / Е.В.Самборский // Рос.биомед.журн. – 2001. – Т.2. – С.12.



12. Скрипкин, Ю.К. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей / Ю.К.Скрипкин, В.Н.Мордовцев. – М.: Медицина, 1999. – 880с.
13. «Способ лечения псориаза» патент на изобретение № 2322255 от 20.04.08г. / Левшин Р.Н., Бобынцев И.И., Силина Л.В.
14. Хватова, Е.М. Клиническая эффективность применения дельтарана при лечении дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического генеза / Е.М.Хватова // Рос.биомед.журн. – 2004. – Т.70, №3. – С.34.
15. Якубович, А.И., Новицкая Н.Н. Влияние псориаза на качество жизни больных (обзор литературы) // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2006. – №7. – С. 20-25.
16. Barth, W.F. Psoriatic arthritis sine psoriasis // Practical Rheumatology/ 1995. London; Mosby. P. 249 – 250.
17. Fearon, U., Veale D.J. Pathogenesis of psoriatic arthritis / U. Fearon, D.J. Veale // Clin.Exp.Dermatol. – 2001. – Vol 26.- P. 333 – 337.

AN IDENTIFICATION OF ANXIETY SYMPTOMS AND INTEGRATIVE DIAGNOSTIC INDEXES AT PATIENTS WITH ARTHROPATHIC PSORIASIS RECEIVING DIFFERENT TYPES OF THERAPY

**R.G. SHAPOVALOV¹, L.V. SILINA¹,
I.I. BOBINCEV¹, S.M. YATSUN²,
E.V. PISMENNAYA¹, D.S. SUMINA¹**

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *Kursk State University*

e-mail: daryasumina@yandex.ru

“Deltaran” medication was used in a complex therapy of patients with arthropathic psoriasis.

Clinical efficiency of medication as well as its influence on psycho-emotional status of psoriatic patients in a comparison with a traditional therapy have been estimated.

Comparing with traditional treatment a multiway positive effect on different organism’s subsystems has been revealed together with a normalization of psycho-emotional and dermatological status of psoriatic patients.

Key words: psoriatic arthritis, “Deltaran”, therapy, psycho-emotional condition, clinical features.

УДК 615.37:616.216.1-002

ТРАДИЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫХ ПАЗУХ. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В.И. ШУТОВ*Курский государственный
медицинский университет**e-mail: shv2007@inbox.ru*

В статье изложена оценка использования традиционного лечения воспалительных заболеваний верхнечелюстных пазух, а также приводится анализ характера нарушений иммунного статуса и состояния перекисного окисления липидов у больных острым и обострением хронического верхнечелюстного синусита.

Ключевые слова: верхнечелюстной синусит, иммунные нарушения, состояние перекисного окисления липидов.

Одно из ведущих мест в структуре заболеваний верхних дыхательных путей занимают воспалительные заболевания околоносовых пазух (ВЗВП). В настоящее время, несмотря на совершенствование способов диагностики и лечения синуситов, уровень их распространенности не уменьшается. Более того, воспалительная патология околоносовых пазух сохраняет тенденцию роста, и происходит увеличение рецидивирующих и хронических форм заболевания [13]. Верхнечелюстной синусит является одним из наиболее распространенных и часто рецидивирующих заболеваний носа и околоносовых пазух, природа и механизм которых окончательно не выяснены [4, 5].

Недостаточная эффективность традиционного лечения синуситов, может быть связана с развитием антибиотикорезистентности патогенной флоры, а также с их иммуносупрессивным действием на местном и системном уровнях.

На современном этапе развития оториноларингологии существенная роль в патогенезе синуситов отводится дефектам иммунной защиты слизистой оболочки [7].

Цель исследования – оценить клиничко-иммунологическую эффективность традиционного лечения ВЗВП.

Материалы и методы: на базе МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода под постоянным наблюдением находилось 63 больных с верифицированным диагнозом острый верхнечелюстной синусит (ОВС), и 64 больных с диагнозом обострение хронического верхнечелюстного синусита (ОХВС). Диагноз верхнечелюстного синусита верифицировался на основании характерной клинической картины, лабораторных и рентгенологических данных. В наших исследованиях в качестве стандартной терапии использовалась следующая схема: пункция и дренирование пазухи (или пазух) в первые сутки поступления; антибиотикотерапия, включающую цефалоспорины III поколения; антимикотические (флуконазол); антигистаминные (кларидол) препараты и местно раствор диоксида с дексаметазоном. Группа контроля состояла из 14 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. В работе фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD16 (NK-клетки), CD25, CD95, HLA-DR [8].

Содержание C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C_{5a}, C₁-ингибитора-компонентов комплемента (C₁-инг.), фактора Н, ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона α и γ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (РАИЛ) проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ). Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления



нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного зимозаном (НСТ-ст.) [2, 11, 14].

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП) [1, 3]. Кроме этого, определяли активность каталазы [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы анализа [10].

Результаты. После традиционной терапии у больных ОВС наблюдается нормализация общего количества лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, лейкоинтоксикационного индекса (ЛИИ) и индекса сдвига лейкоцитов по Н.И. Ябучинскому (ИСЛ), повышается, но не до уровня доноров, количество моноцитов.

Проведенное традиционное лечение повышает в крови до уровня здоровых доноров содержание CD3 и CD25-лимфоцитов лимфоцитов, но количество CD4 и CD16-клеток остается повышенным.

В отношении гуморального звена иммунитета выявлено, что данная традиционная схема лечения нормализует в плазме крови концентрацию IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), снижая, но не до уровня нормы концентрацию IgM, при этом количество В-лимфоцитов остается на повышенном уровне. Традиционная комплексная терапия больных ОВС не влияет на нарушенные показатели, отражающие активность и интенсивность фагоцитоза и активность кислородзависимых систем нейтрофилов периферической крови, частично корригируя лишь функциональный резерв нейтрофилов (ФРН).

Традиционное лечение позволило у больных ОВС снизить концентрацию в плазме крови ФНО α , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИНФ α , ИЛ-4, РАИЛ, С $_4$, С $_3$ α , С $_5$ α , фактор Н, при этом активность комплемента и концентрация ИЛ-1 α , РАИЛ, фактора Н оказались на уровне здоровых доноров.

Традиционное лечение не влияет на активность каталазы в плазме крови, но нормализует концентрацию АГП, снижает, но не уровня нормы, концентрацию МДА.

На местном уровне традиционное лечение позволило у больных ОВС повысить ФИ нейтрофилов отделяемого пазух носа, активность миелопероксидазы и каталазы, концентрацию IgM, IgA, ИЛ-6 и РАИЛ.

Кроме этого, данная схема лечения у больных ОВС на местном уровне снижает активность лизоцима, концентрацию IgG, sIgA, провоспалительных (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, Г-КСФ, ИНФ α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, концентрацию компонентов системы комплемента, за исключением С $_3$, С $_3$ α и С $_4$ и продуктов ПОЛ (МДА и АГП).

Традиционная терапия у больных ОХВС нормализует общее количества лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, ЛИИ, ИСЛ и повышает количество моноцитов выше значений в контрольной группе.

Проведенное комплексное лечение у больных ОХВС нормализует процентное и абсолютное содержание CD3, CD8, CD25-лимфоцитов, повышая, но не до уровня нормы количество HLA-DR-клеток.

При изучении системного гуморального звена иммунитета, установлено, что традиционное лечение нормализует в плазме крови концентрацию IgM, повышает, но не до контрольных значений процентное содержание CD22-лимфоцитов.

Традиционное лечение у больных ОХВС не влияет на измененные показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, повышая значения только НСТ-ст.

Традиционное комплексное лечение у данной категории больных повышает показатели цитокинового и комплиментарного звеньев не только по сравнению с состоянием до лечения, но и с донорами, о чем свидетельствует концентрация в плазме крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ γ , С $_3$ и С $_5$ α . Следует отметить, что концентрация ИЛ-1 α и фактора Н корригируется частично.

Традиционное комплексное лечение у больных ОХВС незначительно снижает концентрацию МДА и не влияет на концентрацию в плазме крови АГП.

На местном уровне традиционное лечение у больных ОХВС повысило концентрацию IgA, ИЛ-1 β , Г-КСФ, ИНФ α , ИНФ γ , РАИЛ, ИЛ-10, АГП и активность каталазы, содержание всех изученных компонентов системы комплемента, за исключением C₅-компонента.

Обсуждение и выводы. Сравнивая эффективность традиционной фармакотерапии у больных ОВС и ОХВС, можно заметить некоторые различия. Так, например, у больных с ОВС традиционная фармакотерапия более эффективно нормализует нарушенные показатели клеточного звена иммунитета, повышая количество цитотоксических Т-клеток и Т-супрессоров (CD8-лимфоцитов), не влияя лишь на повышенное количество NK-клеток, тогда как у больных ОХВС традиционное лечение нормализует количество CD3-лимфоцитов и CD25лимфоцитов, что, вероятно является запоздалой компенсаторной реакцией организма на обострение иммуно-воспалительного процесса.

Что касается В-звена иммунитета на системном уровне, то использование традиционного лечения не влияет на измененное количество В-лимфоцитов как у больных с ОВС, так и у пациентов с ОХВС, тогда как остальные показатели после проведенного лечения нормализовались полностью или частично, за исключением концентрации ЦИК у больных с ОХВС.

По состоянию гуморального звена на местном уровне у больных ОВС традиционное лечение приводит к еще большему повышению концентрации IgM и IgA, снижая повышенные концентрации IgG и sIgA, что подтверждает факт первично острого процесса у данной категории больных, тогда как у больных ОХВС использование традиционной схемы лечения практически не влияет на гуморальное звено иммунного статуса в отделяемом из верхнечелюстных пазух, повышая лишь концентрацию IgA.

Как у больных с ОВС, так и у пациентов с ОХВС, использование традиционного лечения не влияет на нарушенные показатели ФМА нейтрофилов периферической крови, тогда как у больных с ОВС данная схема лечения еще больше повышает активность фагоцитоза у нейтрофилов отделяемого пазух носа, не влияя на данный показатель у больных с ОХВС. Все это свидетельствует об отсутствии корригирующего влияния традиционного лечения на первопричину оксидантных и иммунных нарушений, имеющих место при ВЗВП, т.к. именно нейтрофилы являются инициаторами иммунного воспаления на локальном, а затем и на системном уровнях у данной категории пациентов.

Использование традиционного лечения в условиях ОВС более эффективно, чем у больных с ОХВС, нормализует или корригирует концентрацию провоспалительных цитокинов в плазме крови, тогда как в обеих группах данная терапия не влияет на концентрацию изучаемых противовоспалительных цитокинов, а в условиях ОХВС на фоне проводимого лечения еще больше повышается концентрация в плазме крови ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ИНФ γ , что свидетельствует о персистировании иммунного воспаления на системном уровне [6]. На местном уровне данная терапия снижает концентрацию провоспалительных цитокинов у больных с ОВС, но у пациентов с ОХВС концентрация ИЛ-1 β , Г-КСФ, ИНФ α и ИНФ γ на фоне лечения еще больше повышается.

Полученные результаты свидетельствуют о стихании иммунного воспаления на фоне традиционного лечения у пациентов с ОВС, тогда как у больных с ОХВС, наоборот, наблюдается стимуляция иммунной воспалительной реакции как на местном, так и на системном уровне, не смотря на проводимое комплексное традиционное лечение, о чем свидетельствуют изменения концентрации провоспалительных цитокинов. Так, повышение у больных с ОХВС концентрации ИЛ-1 β свидетельствует об избыточном воспалении на местном уровне, т.к. он является главным медиатором развития местной воспалительной реакции, повышение концентрации ИЛ-8, являющегося главным хемотаксическим фактором для



нейтрофилов периферической крови, свидетельствует о привлечении в очаг местного воспаления большого количества фагоцитов, являющихся инициаторами «оксидантного стресса», сначала на местном, затем на системном уровнях, тоже самое относится и к Г-КСФ; повышение концентрации ИНФ γ , как на местном, так и на системном уровне, свидетельствует о поддержании неспецифического воспаления [12].

Традиционное лечение слабо корригирует активность системы комплемента у больных ОВС, что проявляется снижением концентрации ее компонентов, тогда как в условиях ОХВС данное лечение повышает общую активность системы комплемента и концентрацию С₃-компонента, это свидетельствует о повышении активности системы комплемента у больных ОХВС преимущественно по альтернативному пути активации, запускающийся без участия иммуноглобулинов и специфического агента. Поэтому у больных с ОХВС имеет место активация системного иммунного ответа без инфекционного агента, что говорит о первичности иммунных нарушений в развитии обострения хронического верхнечелюстного синусита. На местном уровне традиционное лечение снижает концентрацию С₅ и С_{5a}-компонентов системы комплемента и стимулирует классический путь активации системы комплемента, о чем свидетельствует снижение концентрации С₁инг. – ингибитора преимущественно классического пути активации комплемента, не влияя на общую активность комплемента. У больных с ОХВС, наоборот, на фоне традиционного комплексного лечения наблюдается повышение как общей активности комплемента, так и концентрации С_{3a}, С₄ и С_{5a}-компонентов и С₁-инг., что говорит об активации как по классическому, так и по альтернативному пути с некоторым превалированием альтернативного пути активации.

В отношении оксидантного статуса, выявлено, что традиционное лечение у больных ОВС корригирует и нормализует концентрацию продуктов ПОЛ на системном и местном уровне, тогда как у больных с ОХВС не влияет на изучаемые нарушенные показатели на системном уровне, еще больше повышая их концентрацию на местном уровне (концентрация АГП и активность каталазы).

Таким образом, традиционная фармакотерапия на системном уровне оказывает несколько отличные влияния на нарушенные параметры иммунного статуса у больных ОВС и ОХВС, оказывая большее нормализующее действие на показатели иммунного и оксидантного статусов у больных ОВС, по сравнению с больными с ОХВС.

При этом на местном уровне традиционное лечение у больных с ОВС обладает снижающим эффектом в отношении цитокинового звена иммунитета, в том числе и противовоспалительного, системы комплемента, концентрации продуктов ПОЛ, тогда как у больных с ОХВС, наоборот, повышающее, особенно в отношении противовоспалительного цитокинового звена иммунитета, системы комплемента, повышая концентрацию АГП.

Таким образом, как на системном, так и на местном уровне, использование традиционного лечения достаточно эффективно корригирует нарушенные показатели перекисного окисления липидов у больных ОВС, в отличие от пациентов с ОХВС, где традиционная схема лечения практически не влияет на данные показатели.

Для оценки клинической эффективности традиционного лечения нами использовалась шкала оценки степени тяжести состояния больных ВЗВП [9]. Иммунологическая эффективность применения традиционного лечения у больных ОВС и ОХВС коррелирует с клинической эффективностью.

Так использование традиционного лечения у больных ОВС снижает сумму баллов с $28,6 \pm 0,6$ до $4,1 \pm 0,5$, а у больных ОХВС с $22,9 \pm 0,8$ до $7,3 \pm 0,6$ к моменту выписки, но при этом заметно, что более выраженные клинические проявления у больных ОВС быстрее купируются на фоне проводимого лечения, по сравнению с больными ОХВС (рис. 1).

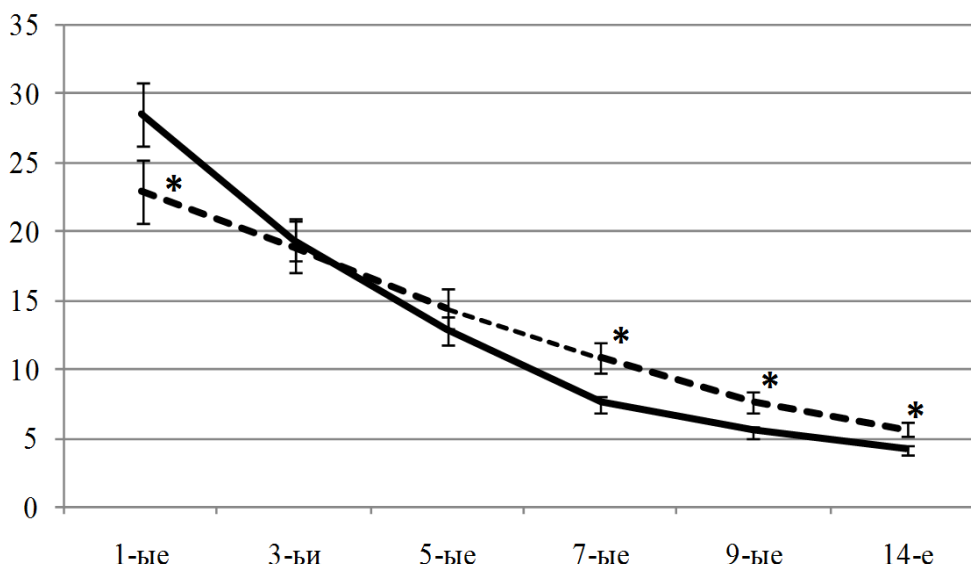


Рис. 1. Динамика суммы баллов клинических и лабораторно-инструментальных показателей у больных ВЗВП на фоне традиционного лечения (баллы).

Примечание:

1. ————— – показатели у больных ОВС на фоне традиционного лечения (1 группа);
2. - - - - - – показатели у больных ОХВС на фоне традиционного лечения (2 группа);
3. * – $p < 0,05$ между показателями 1 и 2 групп.

Сравнивая динамику суммы баллов клинических и лабораторно-инструментальных показателей у больных ОВС и ОХВС выявлено, что при поступлении сумма баллов больше у пациентов с ОВС, по сравнению с ОХВС, тогда как на фоне традиционного лечения данных категорий больных к 3-им суткам сумма баллов в исследуемых группах одинаковая, а на 7-ые сутки большая сумма баллов наблюдается у больных с ОХВС, по сравнению с пациентами, страдающими ОВС.

Литература

1. Бенисевич, В.И. Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // Вопр. мед. химии. – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596-599.
2. Виксман, М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия / М.Е. Виксман, А.Н. Маянский. – Казань, 1979. – 15 с.
3. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.
4. Гуломов, З.С. Изучение состояния специфического и неспецифического иммунитета больных хроническим гнойным риносинуситом в динамике местной иммунотерапии интерлейкином-1 β / З.С. Гуломов // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 1. – С. 71-72.
5. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстного синусита, возникающего после эндодонтических вмешательств / С.В. Сирак, А.А. Слетов, М.В. Локтионова и др. // Пародонтология. – 2008. – № 3 (48). – С. 14-18.
6. Иммунологические особенности продукции интерлейкина-1 β при затяжной и хронической (рецидивирующей) форме бактериального воспаления верхних дыхательных путей (гнойного риносинусита) / Л.Ф. Азнабаева, Э.Р. Шарипова, Н.А. Арефьева, А.Г. Зайнуллина // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 4-5. – С. 535-540.
7. Караулов, А.В. Наглядная иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 120 с.
8. Клиническая иммунология для врачей / Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г. – М., 1997. – 120 с.
9. Клинический опыт применения иммуномодуляторов и антиоксидантов в комплексном лечении верхнечелюстного синусита (методические рекомендации для врачей оториноларингологов, терапевтов, педиатров, клинических иммунологов, фармакологов,



интернов и клинических ординаторов) / С.В. Будяков, В.П. Гаврилюк, Н.А. Конопля и др. – Белгород, 2010. – С. 17-20.

10. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980. – 293 с.

11. Медведев, А.Н. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза / А.Н. Медведев, В.В. Чаленко // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.

12. Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функция / Б.В. Пинегин, А.Н. Маяковский // Иммунология. – 2007. – № 6. – С. 374-382.

13. Плужников, М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б., Галкина О.В., Тотолян А.А. Эффективность местной иммунотерапии гнойных синуситов с использованием препаратов рекомбинантных интерлейкинов, Российская ринология 2002. – №2. –С. 119-122.

14. Щербаков, В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам / В.И. Щербаков // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.

TRADITIONAL TREATMENT OF MAXILLARY SINUSES INFLAMMATORY DISEASES. THE ANALYSIS OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY

V.I. SHUTOV

*Kursk State
Medical University*

e-mail: shv2007@inbox.ru

In article the estimation of use traditional treatment of maxillary sinuses inflammatory diseases is stated, and also the analysis of character of immune status infringements and peroxide oxidations condition of lipids at patients with acute and aggravation of a chronic maxillary sinusitis

Key words: maxillary sinusitis, immune infringement, condition of lipid peroxidation.

АНАЛИЗ ТРАНСФОРМАЦИИ ИНТЕГРАТИВНЫХ ИНДЕКСОВ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ЛОКАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ЧЕШУЙЧАТЫМ ЛИШАЕМ И ИХ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

**И.Н. КОСАРЕВА¹, Л.В.СИЛИНА¹
И.И. БОБЫНЦЕВ¹, С.М. ЯЦУН²
Е.В. ПИСЬМЕННАЯ¹, Д.С. СУМИНА¹**

¹⁾ *Курский государственный
медицинский университет*

²⁾ *Курский государственный
университет*

e-mail: daryasumina@yandex.ru

Была проведена оценка общеклинической эффективности, а также изменения динамики качества жизни больных псориазом на фоне стандартной терапии.

Выявлено ухудшение качества жизни больных псориазом по сравнению с группой здоровых лиц, что свидетельствовало о высокой степени напряжённости психоэмоциональной сферы, ассоциированной с состоянием кожи, требующее адекватной фармакокоррекции.

Ключевые слова: псориаз, стандартная терапия, качество жизни, психоэмоциональная сфера.

Псориаз – полиэтиологическое заболевание, хронический папулёзный дерматоз, являющийся одним из самых распространённых хронических заболеваний кожи. По данным многочисленных исследований, от 2 до 7% населения всего земного шара страдает этим заболеванием. При этом частота встречаемости псориаза в структуре заболеваемости в дерматологических клиниках составляет 40%. В России в настоящее время насчитывается около 2,8 млн. больных псориазом [5].

Существует большое количество теорий его возникновения, среди которых особого внимания заслуживает научно и патогенетически обоснованная и клинически доказанная теория возникновения болезни в результате нарушения стрессорных механизмов ответа на возникающие факторы стресса различной интенсивности [6, 7, 11]. Обострения и дебюты заболевания в более трети случаев возникновения псориаза связаны с психоэмоциональным стрессом/напряжением. Известно, что у больных псориазом выявлены различного рода нарушения психо-эмоционального статуса, связанные с отрицательными психогенными факторами и проявляющиеся различного рода синдромами: астено-невротическим, неврастеническим, астеническим, астенодепрессивным, ипохондрическим, вегетативно-сосудисто-дистоническим, и другими реакциями [1, 7].

Лечение псориаза представляет максимально выраженную медицинскую проблему, так как существующие в настоящее время возможности терапии этой патологии характеризует далеко не всегда удовлетворяющая врача и пациента эффективность, а широкое использование таких средств терапии псориаза, как стероидные гормоны, ретиноиды в высоких дозах, антибиотики, цитостатические препараты и многих других приводит к нарушению функций печени, костного мозга, кишечника, иммунной системы [10]. Побочные отрицательные действия при применении указанных фармакопрепаратов усугубляют существующие негативные изменения в организме больных псориазом. Клинически эти изменения проявляются как синдром эндотоксикоза с той или иной выраженностью симптомов в виде лихорадки, анемии, повышения сонливости, снижения аппетита, понижения социальных контактов и многих других [2, 7].

Исследования, проводимые нами ранее у больных стресс-индуцированными дерматозами – чешуйчатым лишаем в различных клинических проявлениях (инфильтративной формой, артропатической и псориазической эритродермией), атопическим дерматитом, хронической идиопатической экземой, красным плоским лишаем – выявили значительные дисрегуляторные нарушения во взаимосвязанных системах организма пациентов – психоэмоциональной сфере, иммунной, нервной, эндокринной системах [4, 12]. Результаты наших исследований еще больше подтвердили их соответствие новому направлению в дерматологии –



психонейроэндокриноиммунологии. Основным направлением этиопатогенеза, в частности, псориаза, является нейропептидное звено [1].

Цель исследования: изучение влияния стандартной терапии на эффективность лечения псориаза.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено с участием 45 больных псориазом (псориаз обыкновенный L41.0 МКБ-10), получавших лечение в стационарном отделении Белгородского областного кожно-венерологического диспансера, которые соответствовали следующим критериям. Критерии включения в исследование:

1. Наличие у пациентов распространенного псориаза, инфильтративной формы, стадии обострения.
2. Возраст пациентов от 20 до 58 лет.
3. Наличие в год не менее 2-3 рецидивов заболевания
4. Отсутствие во время исследования сопутствующей соматической патологии, требующей постоянной фармакологической коррекции
5. Значение PASI (индекса псориаза и тяжести псориазных поражений) более 9 баллов.

Все пациенты были разделены на две обследуемые группы, рандомизированные по полу, возрасту, течению болезни, наличию сопутствующей соматической патологии, психоэмоциональному статусу.

Группа больных (45 человек) получала традиционную терапию в соответствии с существующими стандартами (Стандарт медицинской помощи больным псориазом МЗ и СР РФ от 30.05.2006г., № 433) : антигистаминные препараты, десенсибилизирующие и седативные средства, витамины А, Е, С, фолиевую кислоту, наружные лекарственные формы с кортикостероидами и салициловой кислотой [8]. В группе больных исследование проводили до начала терапии и по ее окончании, причем нами была использована единая система для комплексной оценки и аналогичные критерии результатов лечения. Перед началом исследования все пациенты давали письменное информированное согласие на участие и публикацию результатов диагностики и лечения при сохранении конфиденциальной информации о самом пациенте.

Для оценки эффекта от проводимого лечения нами использовался индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который является объективной клинической системой, с помощью которой определяется площадь пораженной поверхности тела и интенсивность проявления основных клинических симптомов болезни. Параметр «охват» определялся для каждой из четырех частей тела: головы, рук, туловища и ног, доля которых от общей поверхности тела составляла соответственно 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 (табл. 1).

Таблица 1

Расчет площади пораженной псориазом поверхности тела

% поражения	нет	Менее 10	10-29	30-49	50-69	70-89	Более 90
Охват	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6

Далее для каждой из частей тела по четырехбалльной системе (0 – нет, 1 – слабо, 2 – умеренно, 3 – тяжело, 4 – максимум) определяли параметры «зуд», «гиперемия», «шелушение», «утолщение» и вычисляли локальный PASI по формуле: локальный PASI = доля X охват X (зуд + краснота + шелушение + толщина). Сумма локальных PASI составляет итоговый PASI, который и может изменяться от 0 до 96. Снижение индекса PASI на 75% и более расценивалось нами как значительное улучшение состояния, на 50% и более – как улучшение, а на 25% и более – как незначительное улучшение.

Кроме того, для оценки трансформации локального статуса нами использовался балльный индекс ДИШС – дерматологический индекс шкалы симптомов.

Трансформация качества жизни предполагает самостоятельную оценку респондентом своего физического, психического, социального и экономического благополучия. В настоящее время существует большое количество шкал, опросников, анкет и индексов, которые подразделяют на специфические – характеризующие



изменения по названным позициям применительно к одному заболеванию / одной нозологической форме болезни и неспецифические – не зависящие от конкретной клинической формы болезни. В практике широко используется индекс ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни) Finley в модификации Н.Г. Кочергина. В настоящем исследовании нами был использован адаптированный специфический опросник – метод анкетирования С.И. Довжанского [3], используемый для оценки качества жизни с учетом особенностей влияния хронического поражения дермы на показатели психоэмоциональной сферы, работоспособности, медико-социальные и различные другие аспекты жизни больного. Ранее нами этот опросник был успешно использован для оценки качества жизни больных акне и розацеа [9]. Поэтому нам представилось весьма интересным проведение анализа качества жизни у больных инфильтративной формой псориаза – заболевания, отличающегося по этиопатогенетическим механизмам возникновения, течению болезни, а также применяемой терапии.

Оценка качества жизни осуществлялась методом анкетирования. Результаты опроса оценивались по балльной шкале от 0 до 5 баллов:

- 0 баллов – максимально благоприятный показатель;
- 5 баллов – соответственно, неблагоприятный показатель.

Все пациенты были подвергнуты анкетированию по выбранной нами методике.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты, полученные нами в результате анкетирования больных и здоровых, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Трансформация показателей качества жизни больных инфильтративным псориазом до проведения курса стандартной терапии

Показатели качества жизни (КЖ)	Здоровые лица (n=40)	Больные до лечения (n=45)	Сдвиг,%
Раздражительность (Р)	1,0	4,7	470
Замкнутость (З)	1,0	4,5	450
Неуверенность в себе (НВС)	1,0	3,9	390
Трудности общения с друзьями (ТО)	1,0	3,7	370
Депрессия (Д)	1,0	2,5	250
Нарушения сна (НС)	1,0	2,3	230
Страх ухудшения здоровья (СУЗ)	1,0	2,1	210
Отсутствие интереса к жизни окружающих (ОИЖО)	1,0	2,0	200
Σ, %			2570

Примечание: Σ – знак суммы

Из представленной таблицы видно, что у больных псориазом отмечалось выраженное нарушение качества жизни по сравнению с группой здоровых лиц / группой контроля. В группе больных нами выявлено явное ухудшение их качества жизни. Это демонстрировалось максимальным положительным сдвигом цифрового значения показателей (в %) раздражительности, замкнутости, неуверенности в себе (соответственно в 4,7, 4,5, и 3,9 раза). Показатели эти были максимально значимыми для исследуемой группы пациентов. По величине убывания сдвига показатели расположились в такой ряд: Р > З > НВС > ТО > Д > НС > СУЗ > ОИЖО.

Следует отметить очень высокую величину суммарного сдвига цифровых значений показателей, выраженную в процентах относительно аналогичных показателей здоровых людей – 2570. Этот факт, без сомнения свидетельствует о высокой степени напряженности психоэмоциональной сферы больных инфильтративным псориазом вследствие сезонного рецидивирования патологического процесса, а порой и бесконтрольного течения болезни и доминирующего патологического воздействия хроностресса, доказанного и собственными наблюдениями, и данными литературы [1, 6, 11, 12]. Псориаз – заболевание, вызывающее у больных выраженные психо-эмоциональные нарушения, требующие адекватной фармакокоррекции. Наличие на коже обширных высыпаний, постоянного зуда кожи, порой весьма интенсивного, крайне нервирует больных,



приводя к развитию у них астено-невротического состояния и даже депрессивного синдрома. В отличие от показателей, полученных нами при исследовании больных угревой болезнью и розацеа, в данной работе у пациентов, страдающих инфильтративной формой псориаза, показатели раздражительности, замкнутости и неуверенности в себе явно доминировали.

Далее нами было проведено исследование пациентов к моменту окончания курса стандартной терапии. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Трансформация показателей качества жизни больных инфильтративным псориазом после проведения курса стандартной терапии (в сравнении с показателями до лечения)

Показатели КЖ	Здоровые лица (n=40)	Группа больных до лечения (n=45)	Группа больных после лечения (n=45)	Сдвиг, %
Неуверенность в себе (НВС)	1,0	4,8	4,0	-17,3
Депрессия (Д)	1,0	4,4	4,0	-9,1
Трудность общения с друзьями (ТО)	1,0	3,9	3,0	-24,1
Страх ухудшения здоровья (СУЗ)	1,0	3,7	3,6	-3
Замкнутость (З)	1,0	2,5	2,0	-20
Нарушения сна (НС)	1,0	2,2	1,7	-12,3
Раздражительность (Р)	1,0	2,1	1,9	-9,6
Отсутствие интереса к жизни окружающих (ОИЖО)	1,0	2,0	1,8	-10
Σ, %				105,4

Из представленной таблицы видно, что у пациентов группы, получавших стандартную терапию, достоверно значительно изменяются показатели психо-эмоциональной сферы, а особенно чувство неуверенности в себе, показатель депрессии, проблемы в общении с друзьями, присутствие страха ухудшения здоровья. Эти факты также объяснимы: именно психо-эмоциональное состояние пациентов с заболеваниями кожи, локализующимся на лице, волосистой части головы и в основном на коже туловища и конечностей в максимальной степени подвержено изменениям, совпадающим и зависящим от изменений локального статуса. Улучшение состояния дермы приводит к нормализации настроения пациентов, вселяет им чувство уверенности в себе, надежду на позитивный исход заболевания, перспективы удлинения межрецидивного межсезонного периода и минимизации кожных эфлоресценций в стадию обострения псориаза.

Далее нами была проведена интегративная оценка изменений дерматологического статуса пациентов с помощью весьма удобных в повседневном применении индексов ДИШС и PASI. Полученные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Изменение интегративных индексов ДИШС и PASI при проведении стандартной терапии

Показатель	Больные до лечения (n=45)	1 группа после лечения (n=45)	Сдвиг (%)
ДИШС	11,62±0,15	3,96±0,29*	-66,0
PASI	19,34±0,63	15,22±0,19*	-21,3

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ в сравнении с показателями до лечения.

Таким образом, нами выявлено значительное снижение составляющих цифровое значение показателей ДИШС и PASI у больных инфильтративным псориазом. Применение балльной оценки в настоящем исследовании выявило психо-эмоциональные нарушения у больных чешуйчатым лишаем, наиболее часто встречаемые в практике. Кроме того, нами оценена эффективность проводимой

стандартной терапии и ее влияние на исследуемую сферу пациентов. При проведении анализа полученных результатов используемой методики опроса как одного из компонентов многостороннего обследования респондентов, нами сделано заключение, что традиционная терапия положительно влияет на общее состояние пациентов и локальный статус дермы, тем самым нормализуя их психоэмоциональное состояние и улучшая показатели качества жизни.

Литература

1. Бобынцев, И.И. Нервные и эндокринные механизмы псориатической болезни / И.И. Бобынцев Р.Н. Левшин Л.В. Силина // Курский научн.-практич.вестн. «Человек и его здоровье». – 2007. – №2. – С. 80-86.
2. Владимирова, И.С. Возможности повышения эффективности комплексной терапии псориаза. / И.С. Владимирова, К.Н. Монахов // Вестн.дерматол.и венерол. – 2010. – №2. – С. 58 – 63.
3. Довжанский, С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами / С.И. Довжанский// Вестн. дерматологии и венерологии. – 2001. – №3. – С. 12-14.
4. Кубановаж, А.А. Новые аспекты в патогенезе и лечении псориаза / А.А. Кубановаж, В.А. Самсонов, С.М. Федоров // Вестн.дерматол. и венерол. – 2000. – №2. – С. 27-31.
5. Кубанова, А.А. с соавт. Организация дерматовенерологической помощи: достижения и перспективы. // Вестник дерм.и венерол. – 2008. – №1. – С. 4 -22.
6. Павлова, О.В. Психосоматические аспекты патогенеза хронических кожных заболеваний /О.В. Павлова// Психологический журн. – 2003. – Т.24, №5. – С. 88-94.
7. К вопросу о патогенезе псориаза. /И.Я. Пинсон [и др.]// Рос.журн.кожн.и венерич.болезней. – 2006. – №2. – С.24-27.
8. Псориаз. Клинические рекомендации РОДВ. – М.: ДЭКС. – Пресс, 2008, 50с.
9. Шварц, Н.Е. Качество жизни больных угревой болезнью и его изменение вследствие проведения различных видов терапии / Н.Е. Шварц, Л.В. Силина, В.А. Лазаренко // Курский науч.-практ.вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – №1. – С. 91-96.
- 10.Хобейш, М.М. Соколовский Е.В. Псориаз. Современные методы лечения./ М.М. Хобейш, И.А. Мошкалова – СПб.: Сотис, 1999. – С. 70 -134.
11. Panconesi, E. Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics / E. Panconesi, G. Hautmenn // Dermatol.Clin. – 1996/ – Vol.14, №3. – P.339-421.
12. Effects of psychologic intervention on psoriasis; a preliminary report / Zachariae R.,[et al.] // Y.Am.Acad.Dermatol. – 1996. – Vol. 34, N.6. – P. 1008-1015.

THE ANALYSIS OF THE LIFE QUALITY AND THE LOCAL STATE INTEGRATIVE INDEXES TRANSFORMATION IN PSORIATIC PATIENTS AND ITS' CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF TRADITIONAL THERAPY

**I.N. KOSAREVA¹, L.V. SILINA¹,
I.I. BOBINCEV¹, S.M. YATSUN²,
E.V. PISMENNAYA¹, D.S. SUMINA¹**

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *Kursk State University*

e-mail:daryasumina@yandex.ru

We have estimated total clinical effectiveness as well as the life quality dynamics in patients with psoriasis receiving standard therapy.

The worsening of the life quality in psoriatic patients compare to the group of healthy people has been revealed, thus indicating highdegree of the psycho-emotional sphere tension associated with the skin condition, which requires adequate farmacocorrection.

Key words: psoriasis, standard therapy, life quality, psycho-emotional sphere.



УДК 616-006.6:615.03:618.19

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ III-б СТАДИИ (T₄N₀₋₂M₀) И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РЕЦЕПТОРНЫЙ СТАТУС ОПУХОЛИ

И.В. СУХОТЕРИН
Б.С. КОВАЛЕНКО
Н.В. ПАВЛОВА
Д.В. ВОЛКОВ

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: igorsukhoterini@rambler.ru

Показано, что при проведении предоперационной терапии у больных III-б стадии (T₄N₀₋₂M₀) рака молочной железы происходит изменение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов в сторону увеличения рецептор «-» отрицательных опухолей по обоим видам рецепторов, что в свою очередь приводит к увеличению частоты метастазирования в висцеральные органы.

Ключевые слова: рак молочной железы, экспрессии рецепторов стероидных гормонов, рецепторы эстрогена, рецепторы прогестерона, метастазирование.

Введение. Достаточно широко исследовано и известно прогностическое значение рецепторного статуса опухоли при раке молочной железы [1, 2, 3, 4]. Однако работы, посвященные изучению влияния предоперационной терапии на изменение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов и связанное с этим изменение течения прогрессирования опухолевого процесса и прогноза заболевания, не так часто встречаются в литературе [5, 6, 7, 8]. Продолжительность жизни пациенток МРРМЖ (местно-распространенный рак молочной железы) после прогрессирования опухолевого процесса во многом зависит от локализации метастазов.

Больные, имеющие метастазы в висцеральные органы живут, после прогрессирования процесса, достоверно меньше (13,9±1,1 мес.), чем пациентки с метастазами в кости (22,5±1,9 мес.) (p=0,0007) и мягкие ткани/лимфатические узлы (23,0±1,9 мес.) (p=0,0003). Сочетанное же поражение висцеральных органов и костей еще больше ухудшает прогноз в выживаемости (10,2±1,1 мес.) по сравнению с больными, у которых было локальное метастазирование в висцеральные органы (13,9±1,1 мес.), хотя данные статистически не достоверны (p=0,05987), при вовлечении в процесс кроме висцеральных органов еще и мягких тканей и лимфатических узлов (10,0±1,1 мес.), прогноз ухудшается уже достоверно (p=0,01987). Следовательно, наиболее прогностически неблагоприятным для жизни больных МРРМЖ после начала прогрессирования является поражение висцеральных органов в сочетании с вовлечением в опухолевой процесс мягких тканей/лимфатических узлов или костей.

В нашем исследовании хотелось бы ответить на вопрос, как изменение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов влияет на характер метастазирования, а следовательно, на продолжительность и качество жизни пациентов с раком молочной железы III-б стадии (T₄N₀₋₂M₀). Лечение именно данной группы больных вызывает наибольшие затруднения у практических онкологов, так как, несмотря на проводимые в мире большое количество клинических исследований по эффективности различных схем лечения, нет четких данных о том, какие комбинации лечебных воздействий на опухолевой процесс дают наилучшие результаты.

Е.С. Герштейн с соавт. (1998) изучив уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолях 93 больных МРРМЖ до начала лечения и после неоадьювантной сочетанной химиолучевой терапии, включавшую химиотерапию по схемам VAM, CMF, Купера, CAF и одновременно дистанционную гамма-терапию в классическом режиме РОД 2 Гр, СОД 40-46 Гр, установили, что под влиянием предоперационной сочетанной химиолучевой терапии происходит снижение концентрации рецепторов эстрогена и прогестерона. Таким образом, было показано, что рецепторный статус опухоли является зависимым прогностическим фактором, связанным с чувствительностью рака молочной железы к неоадьювантной химиолучевой терапии, и этот факт необходимо учитывать при планировании адьювантных мероприятий [2, 3].

Материалы и методы исследования. В нашем исследовании рецепторы стероидных гормонов определялись как до начала лечения, так и после операции. Трепан-биопсия опухоли молочной железы проводилась в день начала предоперационного лечения иглой – трепаном. Полученного столбика ткани было достаточно для исследования рецепторного статуса опухоли и ее морфологического типа. Уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) рассматривался как положительный при показателях >10 фмоль/мг белка, и как отрицательный – при <10 фмоль/мг белка соответственно.

Результаты исследования и обсуждение. Первичный рецепторный статус опухоли определялся у 568 больных МРРМЖ при выполнении трепан – биопсии, либо в операционном материале. Все возможные сочетания рецепторного статуса представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от первичного рецепторного статуса опухоли до проведения предоперационной терапии

Рецепторный статус опухоли	Число больных	Число наблюдений, %
РЭ «+» РП «+»	169	30%
РЭ «-» РП «-»	187	33%
РЭ «+» РП «-»	125	22%
РЭ «-» РП «+»	87	15%
Итого	568	100%

В 344 случаях уровень стероидных гормонов определялся как до – трепан-биопсия опухоли, так и после предоперационной терапии и при проведения хирургического этапа лечения в операционном материале, их динамика представлена в табл. 2.

Таблица 2

Уровень стероидных гормонов до и после предоперационной терапии (группа Б)

Рецепторный статус опухоли	Число больных до операции	Число наблюдений до операции, %	Число больных после операции	Число наблюдений после операции, %
РЭ «+» РП «+»	89	26%	68	20%
РЭ «-» РП «-»	125	36%	155	45%
РЭ «-» РП «-»	71	21%	72	21%
РЭ «-» РП «+»	59	17%	49	14%
Итого	344	100%	344	100%

При сравнении рецепторного статуса до начала проведения предоперационной терапии в обеих группах. Представленные данные свидетельствуют о тенденции увеличения рецептор «-» отрицательных опухолей по обоим видам рецепторов их количество после проведенного предоперационного лечения увеличилось на 9%.

При изучении локализации метастазов в зависимости от рецепторного статуса опухоли после проведенной предоперационной терапии отмечены следующие закономерности. Наибольший процент метастазов в висцеральные органы (51,4%) отмечены при опухолях, чей гормональный статус соответствовал РЭ «-» РП «-», при этом же варианте опухолей наблюдается наименьший процент метастазов в кости (28,7%). Опухоли положительные по обоим видам рецепторов РЭ «+» РП «+», наборот наиболее часто метастазируют в кости (44,2%) (рис.1).

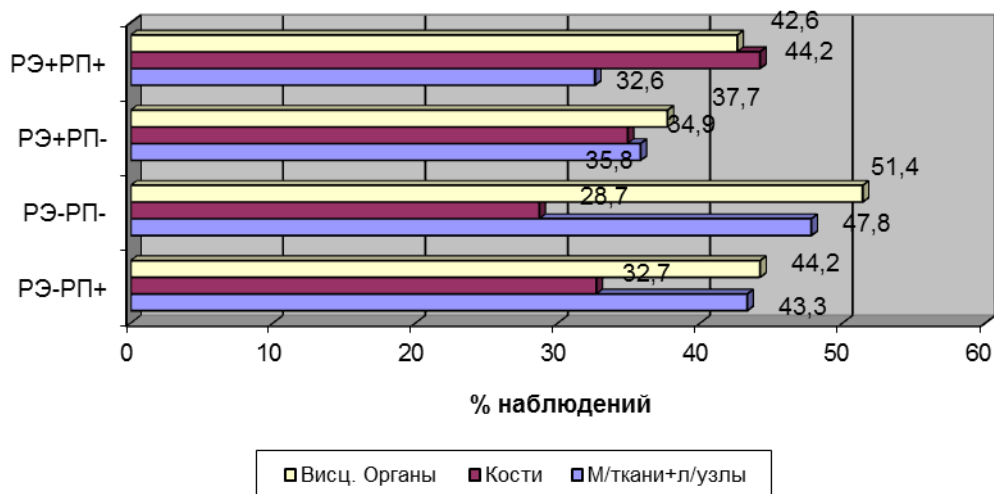


Рис. 1. Характер метастазирования у больных МРРМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли после предоперационного лечения

В связи с тем, что рецепторный статус опухоли после проведенного предоперационного лечения может меняться, мы оценили характер метастазирования в зависимости от данного фактора (рис. 2).

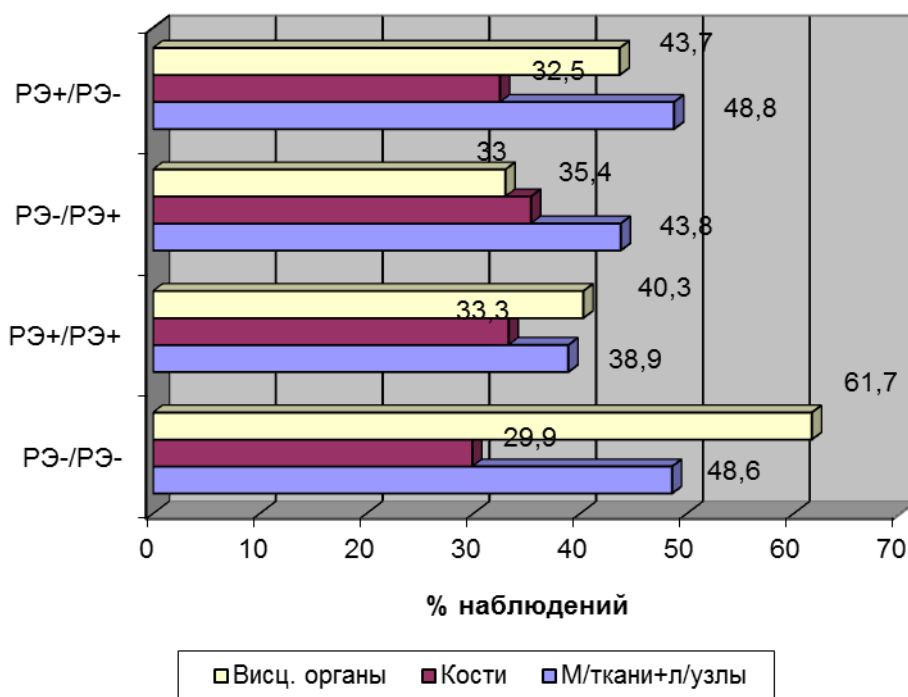


Рис. 2. Характер метастазирования у больных МРРМЖ при изменении рецепторного статуса опухоли по рецепторам эстрогенов после предоперационного лечения

Отмечается резкое увеличение числа метастазов в висцеральные органы при отсутствии динамики при РЭ «-» отрицательных опухолях, то есть статус опухоли не меняется – 61,7%, но в этой же подгруппе отмечен наименьший процент поражения костей – 29,9%. Наименьшее число метастазов в висцеральные органы отмечены в подгруппе больных, где произошло изменение рецепторного статуса с РЭ – на РЭ + (33%). Максимальные данные по числу метастазов в мягкие ткани и лимфатические узлы получены в случаях, если опухоль остается РЭ «-» или меняется на РЭ «-» после проведенной терапии, соответственно 48,6% и 48,8%.

На метастазирование в кости изменения рецепторного статуса по рецепторам эстрогенов, не оказывает большого влияния, результаты полученные в подгруппах идентичны.

Изучение характера метастазирования в зависимости от динамики рецепторов прогестерона показало их непосредственную связь на метастазирование в кости (рис. 3). Так наименьшее количество метастазов в кости наблюдается в подгруппе больных, где отрицательный рецепторный статус опухоли не менялся (23,8%), либо после лечения становился отрицательным (31%), в то время как при сохранении положительного рецепторного статуса РП «+» их число составило 41,4%.

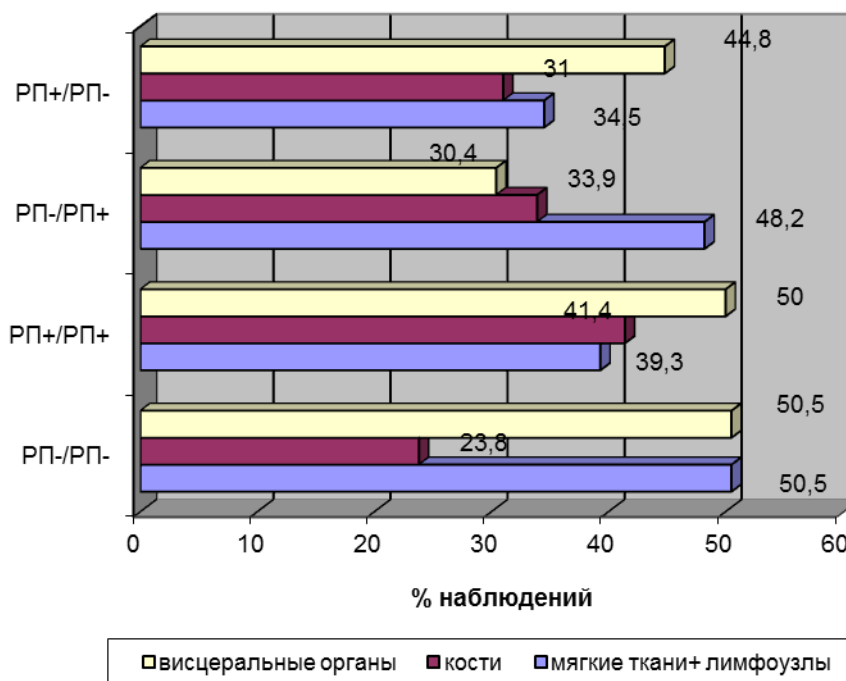


Рис. 3. Характер метастазирования у больных МРРМЖ при изменении рецепторного статуса опухоли по рецепторам прогестерона, после предоперационного лечения

Наличие рецептороотрицательной опухоли, либо изменение рецепторного статуса на РП «-», после проведенного лечения, ведет к увеличению поражения висцеральных органов, соответственно: 50,5% и 44,8%.

Наибольшее количество поражения мягких тканей и лимфатических узлов, получено в подгруппах, где рецепторный статус опухоли не менялся, так при РП «+» опухолях, это значение составило 50%, и при РП – оно равно 50,5%.

Выводы. Казалось бы, что проведение предоперационной химио-лучевой терапии должно отразиться на дальнейшей судьбе пациентов в сторону увеличения продолжительности и качества жизни, но ее проведение ведет к росту, в среднем на 10% рецептор отрицательных опухолей (РЭ «-» РП «-»), что в последствии отражается на характере метастазирования, за счет увеличения поражения висцеральных органов, тем самым ухудшая прогноз заболевания.

Возможно планирование лечения больных МРРМЖ нужно начинать после определения рецепторного статуса опухоли, и уже в зависимости от его статуса планировать этапы лечебный мероприятий.

Литература

1. Locally advanced non-metastatic breast cancer: analysis of prognostic factors in 125 patients homogeneously treated with a combined modality approach / G. Gardin, R. Rosso, E. Campora, et al. // Eur. J. Cancer.- 1995.- Vol. 31A.- № 9.-P. 1428-33.



2. The management of locally advanced breast cancer: a combined modality approach / H.M. Kantarjian, G.N. Hortobagyi, T.L. Smith, G.R. Blumenschein, E. Mantague, A.U. Buzdar, R.G. Martin // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*- 1984.-Vol. 20, № 11.- P. 1353-61.

3. Multimodal therapy in locally advanced breast carcinoma / M.J. Lopez, D.P. Andriole, W.G. Kraybill, A. Khojasteh // *Am. J. Surg.*- 1990.- Vol. 160.- № 6.- P. 669- 74.

4. Role of steroid hormone receptors as prognostic factors for early recurrence in breast cancer / W.L. McGuire, G.M. Clark, L.G. Dressier, M.A. Owens // *NCI Monogr.*- 1986.-Vol.1.-P.19-23.

5. Огнерубов, Н.А. Неoadьювантная терапия местнораспространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.- 44 с.

6. Jain, V. The stability of estrogen and progesterone receptors in patients receiving preoperative chemotherapy for breast cancer. Development of the concentration of hormonal receptors under cytotoxic chemotherapy / V. Jain, M. Landry, E.A. Levine // *Bull. Cancer.*-1986.-Vol. 73, №3.-P. 271-8.

7. Breast cancer. Development of the concentration of hormonal receptors under cytotoxic chemotherapy / M. Jouve, T. Palangie, T., Dorval et al. // *Bull. Cancer.*-1986.-Vol. 73, №3.-P. 271-78.

8. Quantitative changes in cytological molecular markers during primary medical treatment of breast cancer: a pilot study / A. Makris, T.J. Powles, D.C. Allred, S.E. Ashley, P.A. Trott, M.G. Ormerod, J.C. Titley, M. Dowsett // *Breast Cancer Res. Treat.*- 1999.- Vol. 53, № 1.-P. 51-59.

EFFECT OF PREOPERATIVE TREATMENT FOR III B – STAGE (T₄N₀₋₂M₀) BREAST CANCER ON RECEPTOR'S STATUS AS PROGNOSTIC FACTOR OF METASTASIS AND SURVIVAL

I.V. SUKHOTERIN
B.S. KOVALENKO
N.V. PAVLOVA
D.V. VOLKOV

*Belgorod National
Research University*

e-mail: igorsukhoterini@rambler.ru

It is shown that at carrying out of preoperative therapy patients III of a stage (T₄N₀₋₂M₀) a breast cancer have a change of level of an expression of receptors of steroid hormones towards augmentation a receptor «-» negative tumors by both kinds of receptors that in turn leads to augmentation of frequency of dissemination in visceral organs.

Key words: breast cancer, expression of receptors of steroid hormones, estrogen receptors, progesterone receptors, dissemination.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ III Б СТАДИЕЙ (T₄N₀₋₂M₀) РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.В. СУХОТЕРИН
Б.С. КОВАЛЕНКО
Н.В. ПАВЛОВА
Д.В. ВОЛКОВ

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: igorsukhoterini@rambler.ru

В исследовании представлены результаты комбинированного лечения 150 пациентов III Б стадией (T₄N₀₋₂M₀) рака молочной железы. Общая пятилетняя выживаемость составила 38,10±4,76%. В работе показана зависимость общей пятилетней и безрецидивной выживаемости в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов, типа выполнения радикальной хирургической операции, менструального статуса пациенток и гормональной терапии тамоксифеном.

Наилучшие результаты общей пятилетней выживаемости получены у больных, которым на первом этапе была проведена операция, в послеоперационном периоде лучевая терапия до СОД – 40–44 Гр., затем гормонотерапия тамоксифеном, которая составила 63,64±10,50%.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазирование, пятилетняя выживаемость, тамоксифен.

Введение. В клинической практике любого онкологического учреждения, занимающегося проблемой лечения больных местно-распространенным раком молочной железы (МРРМЖ), существует достаточно большая группа пациентов, которым из-за выраженной сопутствующей патологии, возрастного ценза, либо каких-то других причин, проведение комплексного лечения в полном объеме, с применением химиотерапевтического компонента, невозможно.

Таким образом, выбором метода лечения для этой категории больных является комбинированный [4], включающий в себя локо-регионарное воздействие на опухолевой процесс [1, 5, 7]. Как правило, применяется лучевая терапия и операция в различных их комбинациях и видах. Самой распространенной схемой лечения является предоперационная лучевая терапия на молочную железу и регионарные зоны метастазирования [2, 3, 5, 6, 7], в режиме обычного фракционирования РОД – 2 Грей (Гр), до СОД – 40–44 Гр с последующей операцией – радикальной мастэктомией [8], в различных ее модификациях. Их последовательность может диаметрально меняться, когда имеется угроза распада и кровотечения из опухоли. Дозы лучевой терапии могут варьировать от 40 до 74–80 Гр. Как правило, в послеоперационном периоде проводится гормонотерапия, тамоксифен 20 мг/день, длительно.

Материалы и методы исследования. Мы проанализировали результаты комбинированной лечения 105 больных МРРМЖ, находящихся на лечении в ОГУЗ «Белгородский онкологический диспансер».

Средний возраст больных составил – 63,42 ±10,23 лет.

Результаты исследования и обсуждение. Общая пятилетняя выживаемость составила 38,10±4,76%, выжили 40 из 105 пациенток. Не очень явно, но прослеживается зависимость от стадии процесса: при T₄N₀M₀ – 25,00±25,00% (такой результат, по нашему мнению, связан с очень малым количеством больных), при T₄N₁M₀ – 50,00±6,51%, при T₄N₂M₀ – 21,95±6,54% (табл. 1).

Рассматривая результаты комбинированного лечения больных МРРМЖ в зависимости от вида проведенной мастэктомии (табл.2), мы получили данные, говорящие в пользу радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц (РМЭСГМ).

Таблица 1

Пятилетняя выживаемость больных МРРМЖ, прошедших комбинированное лечение, в зависимости от стадии процесса

T ₄ N ₀ M ₀	T ₄ N ₁ M ₀	T ₄ N ₂ M ₀	T ₄ N ₀₋₂ M ₀ общая выживаемость	T ₄ N ₀₋₂ M ₀ безрецидивная выживаемость
25,00±25,00% n=1/4	50,00±6,51% n=30/60	21,95±6,54% n=9/41	38,10±5,76% n=40/105	35,24±4,68% n=37/105

Результаты пятилетней общей и безрецидивной выживаемости составили соответственно: 45,76±6,54% и 42,37±6,49%, и при операции Patey: 29,55±6,96% и 27,27±6,79%, разница между этими подгруппами статистически достоверна, p<0,05, (рис.1).

Таблица 2

Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость больных МРРМЖ в зависимости от вида операции

Вид операции	T ₄ N ₀ M ₀	T ₄ N ₁ M ₀	T ₄ N ₂ M ₀	T ₄ N ₀₋₂ M ₀ общая выживаемость	T ₄ N ₀₋₂ M ₀ безрецидивная выживаемость
Halsted				0% n=0/2	
Patey		45,00±11,41% n=9/20	16,67±7,77% n=4/24	29,55±6,96% n=13/44	27,27±6,79% n=12/44
РМЭСГМ	75,00±25,00% n=3/4	53,85±8,09% n=21/39 *	31,25±11,97% n=5/16 *	45,76±6,54% n=27/59 *	42,37±6,49% n=25/59 *

*- p<0,05, по отношению к остальным группам больных.

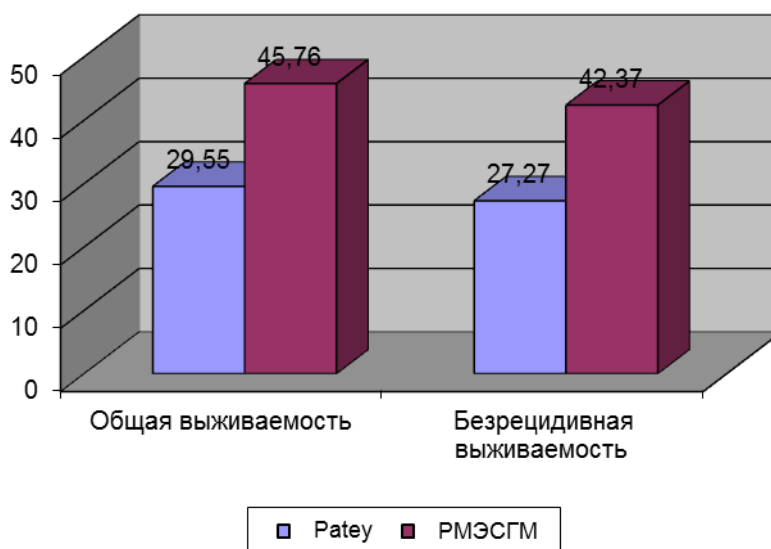


Рис. 1. Пятилетняя выживаемость больных МРРМЖ, прошедших комбинированное лечение, в зависимости от вида проведенной радикальной мастэктомии

Такое соотношение полученных результатов общей выживаемости, свойственно как для всей группы больных, так и для подгрупп в зависимости от стадии опухолевого процесса: при T₄N₁M₀ – 53,85±8,09% и 31,25±11,97%, при T₄N₂M₀ – 31,25±11,97% и 16,67±7,77%, соответственно операциям РМЭСГМ и Patey, p<0,05.

При анализе общей выживаемости больных МРРМЖ, прошедших комбинированное лечение, в зависимости от их менструального статуса, из 105 человек у 6 (5,7%) женщин функция яичников была сохранена и 99 (94,3%) находились в

состоянии менопаузы. Ни одна из 6 менструирующих женщин не прожила пять лет, пятилетняя общая выживаемость, в подгруппе пациенток, у которых функция яичников отсутствовала, составила – $40,40 \pm 4,96\%$.

После проведенного комбинированного лечения 86 из 105 пациенток МРРМЖ получали тамоксифен по 20 мг/день, длительно. Общая пятилетняя выживаемость в этой подгруппе составила $41,86 \pm 5,35\%$, а в подгруппе, где гормонотерапия женщинам не проводилась, она равна – $21,05 \pm 9,61\%$, различия статистически достоверны, $p < 0,05$, (рис.2).

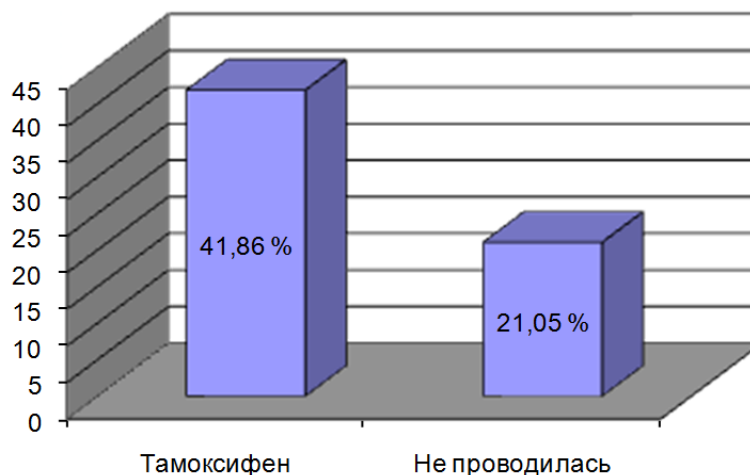


Рис. 2. Общая пятилетняя выживаемость больных МРРМЖ, в зависимости от проведения гормонотерапии

Основная группа больных МРРМЖ, получивших комбинированное лечение в БОД, имела распространенный опухолевой процесс по поражению регионарных лимфатических узлов. Только у 4 из 105 пациенток не были выявлены метастазы в регионарных зонах, но, к сожалению, и они не прожили пять лет с момента установления диагноза. В двух других подгруппах, где имелись гистологически подтвержденные данные о поражении лимфоузлов, сохраняется зависимость выживаемости больных от их количества. Так, в подгруппе пациенток, у которых имелось поражение от 1 до 3 лимфатических узлов, общая пятилетняя выживаемость составила – $59,09 \pm 7,50\%$, против $24,14 \pm 5,67\%$ в подгруппе с вовлечением в опухолевой процесс более 4 лимфоузлов. Различия статистически достоверны, $p < 0,05$ (табл.3).

Таблица 3

Общая пятилетняя выживаемость больных МРРМЖ, прошедших комбинированное лечение в зависимости от количества пораженных лимфоузлов

Количество лимфоузлов	0	1-3	4 и более
Общая Выживаемость	0% n=0/4	$59,09 \pm 7,50\%$ n=26/44*	$24,14 \pm 5,67\%$ n=14/57

* – $p < 0,05$, по отношению к подгруппе с поражением более 4-х лимфоузлов.

Рассматривая общую пятилетнюю выживаемость больных МРРМЖ по отношению к гистологическому типу опухоли, мы не стали разбивать на большое количество подгрупп из-за недостаточного количества пациентов, а выделили 2 основные: первая группа – протоковый рак, вторая группа – все остальные гистологические типы (дольковый, тубулярный, слизистый и т.д.).

Статистически достоверных отличий по общей выживаемости больных МРРМЖ в зависимости от гистологического типа опухоли не получено (табл. 4).



Таблица 4

Общая пятилетняя выживаемость больных МРРМЖ, получивших комбинированное лечение, в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистология	Результаты
Протоковый рак	37,21±5,24% n=32/86
Другие формы рака	42,11±11,64% n=8/19

В отдельную группу выделены больные МРРМЖ, так же получившие комбинированное лечение, которым на первом этапе была проведена операция – мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц, а в послеоперационном периоде лучевая терапия до СОД – 40-44 Гр. и с последующей гормонотерапией – тамоксифен, 20 мг/день, длительно. Всего пролечено 22 пациентки. Это лучший результат пятилетней выживаемости, полученный при проведении комбинированного лечения, он равен 63,64±10,50% (табл. 5).

Таблица 5

Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость больных МРРМЖ, прошедших комбинированное лечение: операция + лучевая терапия

Общая выживаемость	63,64±10,50% n=14/22
Безрецидивная выживаемость	45,45 ±10,87% n=10/22

Подводя итог вышеизложенному материалу, с достаточной уверенностью можно говорить о том, что на современном этапе развития клинической онкологии комбинированный метод лечения имеет право на существование, и должен применяться в клинической практике при лечении больных МРРМЖ старшей возрастной категории.

Выводы. Проанализированы результаты комбинированного лечения 150 больных раком молочной железы ШБ стадии (T₄N₀₋₂M₀). Общая пятилетняя выживаемость составила 38,10±4,76%. Показана зависимость общей и безрецидивной пятилетней выживаемости от количества пораженных лимфоузлов, вида проведенной радикальной операции, менструального статуса пациенток и факта проведения гормонотерапии тамоксифеном. Наилучшие результаты общей пятилетней выживаемости получены у больных, которым на первом этапе была проведена операция, а в послеоперационном периоде лучевая терапия до СОД – 40-44 Гр., затем гормонотерапия тамоксифеном, она составила 63,64±10,50%.

Литература

1. Александров, Н. Н. Сравнительный анализ эффективности обычного и крупного фракционирования дозы при предоперационном облучении рака молочной железы / Н.Н. Александров, Г.В. Муравская, Т.А. Пантюшенко // Вопросы онкологии. – 1981. – Т. 27.- №7. – С.3-8.
2. Барканов, А. И. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы / А.И. Барканов // Маммология. – 1996. – № 2. – С.50-53.
3. Борисов, В. И. Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы / под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – М., 1998. – С.43-47.
4. Демидов, В. П. Сравнительный анализ методов комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы ШБ стадии / В.П. Демидов, В.И. Борисов, О.А. Иванов // Вопр. онкол.-1990.-Т. 36.-№12. – С.1473-1479.
5. Летягин, В. П. Опыт применения лучевой терапии как компонента в лечении рака молочной железы / В.П. Летягин, Н.В. Протченко, Ю.Л. Рыбаков // Вопр. онкологии., 2003.- №49 (6). – С.748-751.

6. Харченко, В. П. Роль современной лучевой терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы / В.П. Харченко, Е.В. Хмелевский, Г.А. Панышин // Мат. I съезда онкологов стран СНГ.- М., 1996. – Ч. 2. – С. 616.

7. Locally advanced breast cancer; defining an optimum treatment regimen / V. Ahern, B. Barraclough, C. Bosch, A. Langlands, J. Boyages // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.-1994.-Vol. 28. – № 4.- P.867-75.

8. Mumtaz, H. Breast surgery after neoadjuvant treatment. Is it necessary / H. Mumtaz, T. Davidson, M. Spittle // Eur. J. Surg. Oncol.- 1996.- Vol. 22.- №4.- P.335-41.

THE AFTERHISTORY RESULTS OF COMBINE TREATMENT FOR III B – STAGE (T₄N₀₋₂M₀) BREAST CANCER

I.V SUKHOTERIN
B.S. KOVALENKO
N.V. PAVLOVA
D.V. VOLKOV

*Belgorod National
Research University*

*e-mail:
igorsukhoterin1@rambler.ru*

The study discusses the results of combine treatment of 150 patients of III b – stage (T₄N₀₋₂M₀) breast cancer. 5-year total survival was 38,10±4,76%. It showed the dependence of 5-year total and relapse-free survival from number of affected lymphatic nodes, from type of executing radical surgical operation, from menstruation status of patients and from the fact of carrying out the hormonal therapy of tamoxifen.

The best exponents of 5-year total and relapse-free survival were observed by patients, who had given surgical operation at first phase and post-operative irradiation in mean total dose of 40-44 Gy, and after that – the hormonal therapy with tamoxifen. These results had composited 63,64±10,50%.

Key words: breast cancer, dissemination, 5-year total survival, tamoxifen.



УДК 612.017.1:576.314

γδТ-ЛИМФОЦИТЫ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

И.В. МИРОШНИЧЕНКО
В.Н. СТОЛПНИКОВА
Т.В. ЛЕВАШОВА
Е.А. СОРОКИНА

*Российский государственный
медицинский университет,
г. Москва*

e-mail: lab_immunol@mail.ru

Изучали возрастные изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови пожилых людей. Обследовано 408 пациентов в возрасте от 60 до 96 лет. В работе использовали метод проточной цитофлуорометрии и специально подобранные комбинации моноклональных антител для выявления минорных субпопуляций лимфоцитов. При старении отмечено снижение численности CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD4⁺ Т- и CD19⁺ В-лимфоцитов и увеличение CD3⁺CD4⁻CD8⁻ Т-лимфоцитов. Установлено, что последние имеют фенотип CD3⁺CD4⁻CD8⁻CD16^{+/-}TCRγδ⁺ и выявляются при заболеваниях желудочно-кишечного, бронхо-легочного и урогенитального трактов. Определение γδТ-клеток может быть использовано в качестве дополнительной диагностики хронических воспалительных процессов, локализующихся на слизистых оболочках.

Ключевые слова: субпопуляционный состав лимфоцитов, γδТ-клетки, возрастные особенности.

Введение. Главной структурой поверхности Т-лимфоцитов, от которой зависит выполнение основных иммунологических функций этой клеткой, является Т-клеточный рецептор (T-cell receptor, TCR). Большинство Т-лимфоцитов крови и периферических лимфоидных органов являются αβTCR-клетками, происходят из плюрипотентной гемопоэтической стволовой клетки и дифференцируются в зрелые CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты. Кроме αβTCR-клеток существует малочисленная или минорная субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующих γδ-тип TCR (1-10% от числа всех циркулирующих лимфоцитов).

В отличие от αβTCR-клеток γδTCR-клетки покидают тимус на ранних этапах эмбрионального развития для того чтобы завершить процесс созревания вне тимуса. Местами обитания этих клеток являются, как правило, эпителиальные ткани: кожа, эпителий кишечника, легких, мочеполовой системы [10, 14, 15].

Т-лимфоциты, экспрессирующие γδTCR, могут распознавать уникальный тип малых молекул и стимулироваться ими к олигоклональной пролиферации без участия антигенпрезентирующих клеток [7]. Также есть предположение, что γδTCR распознает антиген подобно иммуноглобулинам [4]. Многие авторы склонны к тому, что γδ-клетки имеют характеристики антигенпрезентирующих клеток, что немаловажно для оценки их участия в формировании адаптивного антимикробного иммунитета [5, 8, 9].

Распределение γδ-клеток в тканях человека происходит в зависимости от строения V-области γ- и δ-цепей. Так, в периферической крови преобладают клетки с фенотипом Vγ9+Vδ2⁺, в кишечнике Vγ8+Vδ2⁺ [13]. На большинстве γδ-клеток отсутствуют субпопуляционные маркеры CD4 и CD8 [11]. Хотя некоторые исследования указывают на наличие маркера CD8 на клетках, локализующихся в эпителии кишечника [6, 12].

В проведенных нами ранее исследованиях было показано, что в периферической крови пациентов старших возрастных групп появляется необычная и малочисленная субпопуляция с фенотипом CD3⁺CD4⁻CD8⁻, названная условно двойными негативными Т-клетками [3].

Мы предполагаем, что ДНТ могут относиться к одной из минорных субпопуляций γδТ-лимфоцитов, которые первыми способны отреагировать на внедрение возбудителя и местом обитания которых являются слизистые оболочки внутренних органов [1, 2].

Целью настоящего исследования было определить, действительно ли ДНТ являются γδТ-клетками и выявить, при каких заболеваниях старческого возраста отмечается увеличение их численности.



Материалы и объекты исследования. Определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови осуществляли на приборе FacScan фирмы Becton Dickinson (США), используя панели моноклональных антител (МкАТ) фирм ООО Сорбент (Россия) и Beckman Coulter (Франция).

Стандартные комбинации МкАТ (CD3FITC/CD4PE, CD3FITC/CD8PE, CD3FITC/CD16PE и CD19FITC) применяли для фенотипирования Т-клеток (Т-кл), естественных киллерных клеток (ЕКК) и В-клеток (В-кл). Количество ДНТ-лимфоцитов определяли путем вычитания из общего числа Т-кл суммы субпопуляций с фенотипом CD3⁺CD4⁺ (Т4) и CD3⁺CD8⁺ (Т8). В дальнейших исследованиях для фенотипирования ДНТ нами была разработана комбинация МкАТ (CD4+CD8)FITC/TCRγδPE/CD3PC5. Для определения фенотипического разнообразия γδТ-клеток (γδТ-кл), выявленных у пациентов, использовали комбинации CD8FITC/TCRγδPE, CD4FITC/TCRγδPE и CD16FITC/TCRγδPE.

Объектом исследования служила периферическая кровь 408 пациентов клиники филиала РГМУ «НКЦ геронтологии» пожилого, старческого возраста и долгожителей.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (версия 6.0).

Результаты и обсуждение. Для решения вопроса о возрастных изменениях структуры и численности субпопуляционного состава лимфоцитов ретроспективно были проанализированы иммунограммы 230 пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей. В этих исследованиях количество ДНТ вычисляли по разнице между Т-кл и суммой Т4 и Т8.

Полученные данные сопоставляли с общепринятой нормой для здорового человека в возрасте 20-50 лет. Выбор такого сравнения был обусловлен тем, что среди обследованных пациентов невозможно было подобрать соответствующую группу контроля. Средние значения относительных и абсолютных показателей в разных возрастных группах представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, у лиц всех старших возрастных групп процент Т8 и В-кл был статистически значимо ниже нормы, а ДНТ-лимфоцитов – выше нормы. У пациентов в возрасте 60-74 лет был увеличен, по сравнению с нормой, процент Т-кл и Т4. Возможно, это связано с еще не утраченным потенциалом иммунной системы к активному ответу на воспалительные процессы, которые учащаются в данном возрасте и приобретают в дальнейшем хроническое течение.

Таблица 1

Возрастные изменения относительных значений показателей субпопуляционного состава лимфоцитов по сравнению с нормой

Субпопуляции лимфоцитов	Среднее арифметическое (М), границы доверительного интервала с уровнем вероятности 95% (I ₉₅), кл/мкл, для: возрастных групп:			
	Референсные Значения	60-74 лет (n=95)	75-89 лет (n=75)	90 лет и старше (n=60)
1	2	3	4	5
Т-кл	72,5 65-80	74,6* 72,6-76,5	71,9 69,2-74,6	71,4 68,1-74,6
Т4	40 30-50	44,2* 42,3-46,2	42,8* 40,1-45,6	41 37,4-44,6
1	2	3	4	5
Т8	29 20-38	22,7* 20,9-24,6	20,6* 18,5-22,7	23,1* 19,1-27,1
ЕКК	15 10-20	13,5 11,9-15,0	17,1 14,8-19,5	16,2 13,8-18,6
ДНТ	2,5 0-5	7,9* 6,3-9,5	8,5* 7,1-9,8	7,4* 5,8-8,9
В-кл	11,5 7-167	7,9* 7,2-8,7	7,9* 6,7-9,1	7,5* 6,1-8,9

Примечание: * – статистически значимое отклонение от нормы (p<0,05).

У лиц пожилого возраста среднее абсолютное количество Т-кл и Т4, так же как и их процент (табл.1), достоверно превышали норму. В группе старческого возраста и у

долгожителей отмечено существенное снижение количества Т8-лимфоцитов. В группе долгожителей средний показатель Т4, Т8 и В-кл был статистически достоверно ниже нормы.

Таблица 2

Возрастные изменения абсолютных значений показателей субпопуляционного состава лимфоцитов по сравнению с нормой

Субпопуляции лимфоцитов	М и I ₉₅ , кл/мкл, для возрастных групп:			
	Референсные значения	60-74 лет (n=95)	75-89 лет (n=75)	90 лет и старше (n=60)
Т-кл	1450 1100-1800	1808* 1655-1962	1598 1420-1776	1348 1178-1518
Т4	850 600-1100	1082* 974-1189	957 841-1072	753* 657-849
Т8	600 400-800	552 485-620	464* 383-544	455* 360-551
ЕКК	300 200-400	335 286-385	384* 314-454	327 245-408
ДНТ	35 0-70	180* 141-219	180* 145-215	145* 107-182
В-кл	200 100-300	183 163-203	168 138-197	140* 107-172

Примечание: * – статистически значимое отклонение от нормы ($p < 0,05$)

Численность ДНТ-клеток в каждой возрастной группе статистически отличалась от нормы и превышала ее верхний предел.

Для характеристики ДНТ и сравнения их с $\gamma\delta$ Т-кл было обследовано 93 пациента. Использовали заранее отработанную комбинацию МкАТ (CD4+CD8)FITC/TCR $\gamma\delta$ PE/CD3PC5, с помощью которой можно одновременно определить как ДНТ, так и $\gamma\delta$ Т-кл. Дополнительно определяли экспрессию поверхностных молекул CD8, CD4 и CD16 на $\gamma\delta$ Т-кл.

Было показано, что клетки с фенотипом CD3⁺CD4⁻CD8⁻ и CD3⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺ имели одинаковую интенсивность свечения рецептора CD3 и аналогичное расположение на гистограмме.

У некоторых пациентов как ДНТ так и $\gamma\delta$ Т-кл включали в свой состав CD16⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺ Т-лимфоциты. В ряде случаев численность $\gamma\delta$ Т-кл была выше ДНТ за счет наличия CD8⁺TCR γ ⁺ клеток. Однако процент $\gamma\delta$ Т-кл, несущих рецепторы CD8 и CD16, был незначителен и поэтому количество сравниваемых фенотипических типов клеток, как правило, совпадало.

В табл. 3 представлены средние значения для CD3⁺CD4⁻CD8⁻CD16^{+/-} ДНТ и $\gamma\delta$ Т-кл и степень корреляции между ними.

Таблица 3

Оценка степени корреляции между количеством ДНТ и TCR $\gamma\delta$ ⁺ клеток у пациентов старших возрастных групп

Возрастная группа	Кол-во пациентов (n)	М, I ₉₅ клеток минорных субпопуляций, кл/мкл		Достоверность различий (p)	Степень корреляции (r)
		ДНТ	$\gamma\delta$ Т-кл		
60-74 лет	36	90 64-116	105 71-140	0,09	0,87
75-89 лет	25	77 49-106	90 57-123	0,24	0,76
90 лет и старше	32	71 38-104	81 42-120	0,1	0,97

Во всех возрастных группах пациентов на фоне полиморбидности среднее количество ДНТ превышало норму, но было ниже у долгожителей. Степень корреляции между CD3⁺CD4⁻CD8⁻CD16^{+/-} ДНТ и $\gamma\delta$ Т-кл составила 0,87; 0,76 и 0,97, соответственно возрастной группе, и интерпретировалась как сильная.

Мы предположили, что увеличение численности $\gamma\delta$ T-кл (ДНТ) лимфоцитов у пациентов старше 60 лет могло быть связано с конкретными заболеваниями, при которых с большой степенью вероятности развиваются иммунные воспалительные процессы инфекционной природы на слизистых внутренних органов.

С этой целью было обследовано 85 пациентов в возрасте 60 лет и старше с одинаковым основным диагнозом (заболевания сердечно-сосудистой системы). Проведенный анализ историй болезни показал, что у 38 пациентов (45%) были отмечены сопутствующие заболевания, связанные с хроническими воспалительными процессами желудочно-кишечного, бронхолегочного или урогенитального трактов. Среди них у 90% были выявлены ДНТ в количествах, превышающих норму (Рис.1).

Степень корреляции (использовали непараметрический метод Кендалла) между перечисленными сопутствующими заболеваниями и увеличением ДНТ или $\gamma\delta$ T-кл в периферической крови таких пациентов составила 0,37 при $p < 0,05$, что подтвердило наличие прямой связи между сравниваемыми признаками.

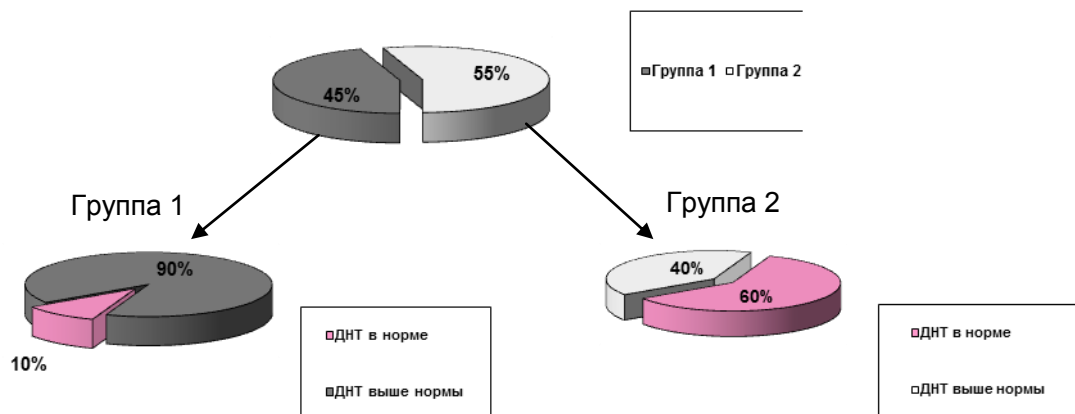


Рис. 1. Частота встречаемости повышенных и нормальных значений ДНТ у пациентов старше 60 лет

Примечание: группа 1 – пациенты с заболеванием сердечно-сосудистой системы и сопутствующими хроническими заболеваниями ЖКТ, бронхо-легочного и урогенитального трактов, группа 2 – пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без сопутствующих хронических заболеваний ЖКТ, бронхо-легочного и урогенитального трактов.

Заключение. Таким образом, у пациентов старших возрастных групп по мере старения отмечалась общая тенденция снижения абсолютных и относительных значений Т-кл, Т4, Т8 и В-кл, что свидетельствовало о развитии вторичной иммунологической недостаточности (ВИН). На этом фоне отмечалось увеличение количества ДНТ клеток.

С высокой степенью корреляции показана идентичность $CD3^+CD4^+CD8^-CD16^{+/-}$ (ДНТ) и $\gamma\delta$ T-кл, а также связь их с заболеваниями, при которых существенную роль играют хронические воспалительные процессы, локализующиеся на слизистых оболочках организма и имеющих иммунную природу. Поэтому выявление этих клеток у лиц старше 60 лет может быть использовано в качестве дополнительной диагностики сопутствующих хронических заболеваний с вялотекущими воспалительными процессами, особенно при отсутствии симптоматики.

Для выявления в периферической крови $CD3^+CD4^+CD8^-CD16^{+/-}$ и $\gamma\delta$ T-кл рекомендуются комбинации МкАТ $(CD4+CD8)FITC/TCR\gamma\delta PE/CD3PC5$ и $(CD4+CD8)FITC/CD3PE$. Допустим также ориентировочный расчет этой минорной субпопуляции по результатам стандартного скринингового иммунологического исследования с использованием двухцветной цитометрии.

Предполагаем, что появление $\gamma\delta$ T-кл при заболеваниях желудочно-кишечного, бронхолегочного и урогенитального трактов, по-видимому, может расцениваться как благоприятный прогноз течения заболевания на фоне ВИН у пациентов старших возрастных групп.



Литература

1. Гамма/дельта Т-клетки как маркер иммунного воспаления при заболеваниях желудочно-кишечного тракта/Т.В. Левашова [и др.]//Клиническая геронтология.-2008.-№9.-С.93-94.
2. Гамма/дельта Т-лимфоциты как маркеры воспалительных процессов у пациентов старше 60 лет/И.В. Мирошниченко [и др.]//Клиническая геронтология.-2009.-№ 8-9.-С.118-119.
3. Количественные изменения показателей иммунитета у долгожителей/В.Н. Столпникова [и др.]//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.-2006.-№5.-С.50-53.
4. Aljurf, M. Emerging role of $\gamma\delta$ T-cells in health and disease/ M. Aljurf, A. Ezzat, O. M. Musa //Bliid Reviews.-2002.-№ 16.-P. 203-206.
5. Flexible migration program regulates gamma delta T-cell involvement in humoral immunity/ M. Brandes [et al.] //Blood.-2003.-102.-P.3693-3701.
6. Epithelia: lymphocyte interactions in the gut/ S. Dahan [et al.]//Immunological Reviews.-2007.-215.-P.243-253.
7. Ontogeny of gamma delta T cells in humans/ S.C. De Rosa [et al.] //J. Immunol.-2004.-172.-P.1637-1645.
8. Moser, B. Gamma/delta T-cells: an alternative type of professional APC/ B. Moser, M. Brandes //Trends. Immunol.-2006.-27.-P.112-118.
9. Moser, B. $\gamma\delta$ T cells: novel initiators of adaptive immunity/ B. Moser, M. Eberl //Immunol. Rev.-2007.-215.-P.89-102.
10. $\gamma\delta$ T cells: firefighters or fire boosters in the front lines of inflammatory responses/ M. Nanno [et al.] //Immunological Reviews.-2007.-215.-P.103-113.
11. Re, F. . Induction of $\gamma\delta$ - and $\alpha\beta$ -mediated T cell responses in healthy elderly subjects after influenza vaccination/ F. Re, A. Donnini, M. Provinciali //Biogerontology.-2006.-№ 7.-P.249-259.
12. Rocha, B. The extrathymic T-cell differentiation in the murine gut/ B. Rocha //Immunological Reviews.-2007.-215.-P.166-177.
13. High expression of V γ 8 is a shared feature of human $\gamma\delta$ T cells in the epithelium of the gut and in the inflamed synovial tissue/ Soderstrom K. [et al.] //J. Immunol.-1994.-152.-P.6017-6027.
14. Self/non-self discrimination by human $\gamma\delta$ T cells: simple solutions for a complex issue?/ A. Thedreuz [et al.]//Immunol. Rev.-2007.-215.-P.123-135.
15. Xiong, N. Development and selection of $\gamma\delta$ T cells/ N. Xiong, D.N. Raulet //Immunol.Rev.-2007.-215.-P.15-31.

$\gamma\delta$ T-LYMPHOCYTES IN ELDERLY PATIENTS

I.V. MIROSHNICHENKO
V.N. STOLPNIKOVA
T.V. LEVASHOVA
E.A. SOROKINA

*Russian State Medical University,
Moscow*

e-mail: lab_immunol@mail.ru

Age-specific change on elderly people's peripheral blood lymphocyte subpopulation was studied. 408 patients aged from 60 to 96 were inspected. In this research we used the method of flow cytometry and specially selected combinations of monoclonal antibodies for revealing minor subpopulations of lymphocytes. Under ageing process the numbers of CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD4⁺ T- and CD19⁺ B-lymphocytes were found to decrease while the numbers of CD3⁺CD4⁻CD8⁻ T-lymphocytes increase. The latter had CD3⁺CD4⁻CD8⁻CD16⁺/-TCR $\gamma\delta$ ⁺ phenotype and emerged at diseases of gastrointestinal, bronchopulmonary and urogenital tracts. Determination of $\gamma\delta$ T-cells may be used as additional diagnostics of chronic inflammatory diseases on mucosal tunics.

Key words: subpopulation structure of lymphocytes, $\gamma\delta$ T-cells, ageing characteristics.

РОЛЬ И МЕСТО ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

А.А. КАРПАЧЕВ¹
А.В. СОЛОШЕНКО¹
А.Ю. ХЛЫНИН²
А.Л. ЯРОШ¹
В.Д. ПОЛЯНСКИЙ¹

¹⁾ *Белгородский государственный
национальный
исследовательский университет*

²⁾ *Областная клиническая
больница Святителя Иоасафа,
г. Белгород*

e-mail: yarosh78@rambler.ru

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 165 больных. Эндоскопические вмешательства выполнялись в 49% наблюдений. Показанием к выполнению эндоскопических трансмуральных вмешательств были псевдокисты поджелудочной железы. Показанием для выполнения транспапиллярных вмешательств была механическая желтуха, псевдокисты при наличии связи с вирсунговым протоком, протоковый панкреатит с болевым синдромом, вирсунголитиаз, вирсунгорагия. В подгруппе больных, которым выполнялись трансмуральные вмешательства, осложнения наблюдались у 60% больных, в подгруппе больных, которым выполнялось стентирование кисты – у 20%, у больных, которым было выполнено цистоназальное дренирование, осложнений не было. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства были эффективны в 59,1 % наблюдений, 18 больным в последующем были выполнены этапные вмешательства.

Ключевые слова: хронический панкреатит, эндоскопическое лечение.

Введение. В настоящее время основной тенденцией развития современной хирургии является малоинвазивность. Буквально за несколько лет малоинвазивная хирургия прочно «встала на ноги» и оказалась в центре внимания большинства мировых хирургических клиник. Особое место при этом заняла оперативная эндоскопия. Были детально разработаны и внедрены в практику эндоскопические оперативные вмешательства при заболеваниях пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, желчных путей и т.д. К настоящему времени эндоскопические оперативные вмешательства стали операциями выбора при многих хирургических заболеваниях, в том числе и при заболеваниях поджелудочной железы. В литературе последних лет, материалах съездов, конференций появилась масса публикаций, посвященной эндоскопическому лечению данной категории больных [2]. Однако, как традиционные, так и малоинвазивные эндоскопические вмешательства имеют свой диапазон возможностей, поэтому требуют дифференцированного подхода и определения показаний и противопоказаний, детального анализа результатов лечения [1, 3, 4]. Хирургическое вмешательство, эндоскопические методы лечения, и операции чрескожного дренирования являются взаимодополняющими, а не конкурирующими друг с другом [5, 6].

Выделяют две основные группы эндоскопических вмешательств при хроническом панкреатите – транспапиллярные и трансмуральные. Оба этих метода при наличии опытного эндоскописта являются высокоэффективными и безопасными [8, 11]. Транспапиллярные вмешательства в своем большинстве используются в качестве первого этапа лечения, позволяют купировать болевой синдром, явления механической желтухи и протоковой гипертензии вирсунгова протока [7, 9, 10]. Они высокоэффективны в лечении хронического протокового панкреатита и свищей поджелудочной железы [12, 13]. Осложнения при этих вмешательствах могут достигать 20-30%, но все они контролируемы и легко поддаются коррекции [14, 15].

Цель работы – определить роль и место эндоскопических вмешательств в лечении больных с хроническим панкреатитом.

Материал и методы. В работе проведен ретроспективный анализ результатов лечения 165 больных, находившихся на лечении с 2006 по 2010 в Центре хирургии печени и поджелудочной железы Черноземья, функционирующего на базе Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Средний возраст



составил $47,7 \pm 10,7$ года. Медиана возраста пациентов составила 47,4 года. Возраст наиболее молодого пациента 23 года, наиболее пожилого 71 год. Мужчин было 139 (84,2%), женщин 26 (15,8%). Средний возраст мужчин составил $46,2 \pm 9,7$ года, средний возраст женщин $55,8 \pm 12,1$ года.

Больным было выполнено 192 операции, по характеру распределенных на 6 групп: эндоскопические трансмуральные вмешательства через стенку желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) ($n=49$, 25,5%), эндоскопические транспапиллярные вмешательства ($n=44$, 22,9%), перкутанные наружновнутренние дренирования через стенку желудка и ДПК ($n=8$ пациентов, 4,2%), чрескожные вмешательства, направленные на санацию и дренирование кистозной полости ($n=50$, 26,0%), операции лапаротомного внутреннего дренирования ($n=21$, 10,9%), резекционные вмешательства ($n=20$, 10,4%). Эндоскопические вмешательства выполнялись в 49% наблюдений.

Показанием к выполнению эндоскопических трансмуральных вмешательств были псевдокисты поджелудочной железы, и выполнялись они в различных вариантах: путем рассечения задней стенки желудка и двенадцатиперстной кишки – эндоскопический цистогастро- и цистодуоденоанастомозы (ЭЦДА и ЭЦГА); эндоскопического стентирования кистозного образования через заднюю стенку этих органов – ЭЦДА + st и ЭЦГА + st; путем цистоназального дренирования. Трансмуральное стентирование выполнялось разработанным нами оригинальным устройством (Патент РФ №91841) стентами Soehendra-Tannenbaum™ (Wilson-Cook®) 10 Fr. Средний возраст больных в данной группе составил $47,4 \pm 11,0$ лет, мужчин было 38 (77,6%), женщин 11 (22,4%). У 11 (22,4%) по данным УЗИ наблюдались явления билиарной гипертензии, у 12 (24,5%) механическая желтуха со средним уровнем билирубина $60,7 \pm 44,6$, у 16 (32,7%) отмечалось повышение АСТ со средним уровнем $154,8 \pm 142,8$, у 14 (28,6%) отмечалось повышение АЛТ со средним уровнем $174,2 \pm 96,1$, у 17 (34,7%) отмечалось повышение амилазы со средним уровнем $369,8 \pm 271,1$.

Показанием для выполнения транспапиллярных вмешательств была механическая желтуха, псевдокисты при наличии связи с вирусным протоком, протоковый панкреатит с болевым синдромом, вируснолитиаз, вирусногарагия. Средний возраст больных в данной группе составил $47,7 \pm 10,7$ лет, мужчин было 42 (95,5%), женщин 2 (4,5%). У 23 (52,3%) по данным УЗИ наблюдались явления билиарной гипертензии, у 23 (52,3%) механическая желтуха со средним уровнем билирубина $157,4 \pm 128,4$, у 25 (56,8%) отмечалось повышение АСТ со средним уровнем $168,9 \pm 125,0$, у 25 (56,8%) отмечалось повышение АЛТ со средним уровнем $219,4 \pm 156,0$, у 13 (29,5%) отмечалось повышение амилазы со средним уровнем $164,0 \pm 375,4$.

Для оценки статистической значимости различий обследуемых использовались непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерий Вилкоксона (оценка различий повторных измерений). Расчеты проводились в программной среде Statsoft Statistica 6.0.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственный контракт № 16.740.11.0430).

Результаты. В течение длительного времени нами использовался способ наложения ЭЦГА или ЭЦДА, заключающийся в прожигании игольчатым папиллотомом задней стенки желудка или ДПК в месте наибольшего выбухания кисты в просвет этих органов с последующим заведением папиллостома типа «лук», которым созданное соустье расширялось до 1,5-2,0 см. При этом мы руководствовались общепризнанным мнением о необходимости наложения широкого анастомоза для профилактики рецидива образования кисты. В 7 случаях цистогастральное соустье размером 1,5 см создавалось порционным послойным прожиганием стенки желудка торцевым папиллотомом. Однако при использовании данного способа (особенно при лечении нагноившихся псевдокист мы столкнулись с рядом проблем: высокий риск кровотечения из создаваемого широкого соустья, неадекватное дренирование за счет склеивания краев разреза, сложность длительной санации полости антисептическими растворами ввиду невозможности фиксации цистоназального зонда в широком анастомозе, заброс содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки в полость кисты, что способствовало поддержанию воспалительного процесса. Учитывая все

недостатки вышеуказанной методики создания широких анастомозов, в последнее время соустье создавали путем точечного прожигания задней стенки желудка или кишки с заведением в полость кисты полихлорвинилового зонда или стента на 3 месяца. Характеристики подгрупп трансмуральных вмешательств и статистическая значимость различий между ними представлены в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика больных с трансмуральными анастомозами

Показатели	Характер оперативного вмешательства			Статистическая значимость различий		
	ЭЦГА+ЭЦДА (подгруппа 1)	ЭЦГА+st, ЭЦДА+st (подгруппа 2)	Цистоназальное дренирование (подгруппа 3)	1 и 2 подгр.	1 и 3 подгр.	2 и 3 подгр.
Количество операций	15	25	9			
Средний возраст пациентов, лет	52,9±11,9	44,7±10,2	45,8±9,1	p=0,03*	p=0,19	p=0,80
Средний размер кисты (исходный), мм	7,2±4,4	9,1±3,5	11,9±5,9	p=0,01*	p=0,01*	p=0,34
Средний размер кисты (при выписке), мм	3,1±2,0 (p<0,01*)	3,7±2,4 (p<0,01*)	3,7±2,5 (p<0,01*)	p=0,32	p=0,45	p=0,86
Число пациентов с осложнениями, чел	9	5	0	p=0,02*	p=0,01	p=0,29
Удельный вес пациентов с осложнениями, %	60,0	20,0	0,0			

В подгруппе больных, которым выполнялись ЭЦГА+ЭЦДА наблюдалось 9 осложнений: кровотечение из созданного соустья – 6, инфицирование полости кисты – 1, перфорация – 1, пневоперитонеум – 1. В одном случае наблюдался рецидив, потребовавший повторного вмешательства. В подгруппе больных с ЭЦГА+ST+ЭЦДА+ST в 4 наблюдениях отмечалось инфицирование полости кисты и в 1 случае кровотечение.

При клинических признаках инфицирования мы прибегали к наружно – внутреннему дренированию полости псевдокисты путем заведения цистоназального дренажа вдоль стента на 5–7 суток или же путем создания игольчатым папиллотомом, отступя 2 см от стента второго соустья для заведения цистоназального дренажа, что позволяло проводить санации гнойной полости растворами антисептиков (патент РФ №2364367). Все больные госпитализировались повторно через 3 месяца для контрольного обследования и удаления стента, во всех случаях жидкостных образований в железе не было.

У больных с нагноившимися псевдокистами и кистозными образованиями больших размеров в 9 случаях выполнено цистоназальное дренирование. Цистоназальный зонд устанавливался на 1 месяц, с последующим удалением.

Показанием для выполнения транспапиллярных вмешательств был псевдотуморозный панкреатит, осложненный механической желтухой, псевдокисты при наличии связи с вирсунговым протоком, протоковый панкреатит с болевым синдромом, вирсунголитиаз, вирсунгорагия. Эндоскопическая папиллотомия, ЭРХПГ выполнялись у 12 пациентов, в основном это были больные с хроническим псевдотуморозным и протоковым панкреатитом, у 1 по поводу псевдокисты хвоста поджелудочной железы (при ЭРПГ обнаружена связь кисты с протоком поджелудочной железы, но выполнить стентирование не удалось), в последующем ему была выполнена цистогастростомия лапаротомным доступом; у 1 больного с ложной аневризмой селезеночной артерии с целью исключения гемобилии (на вирсунгографии отмечался сброс контраста в кровяное русло), в последующем ему была выполнена эндоваскулярная эмболизация селезеночной артерии. В 1 случае выполнялась папиллотомия малого дуоденального сосочка в связи с наличием выраженного болевого синдрома. В 3 случаях выполнена изолированная



вирсунготомия: при ущемленном конкременте вирсунгова протока (с вирсунголитозэкстракцией), хроническом калькулезном протоковом панкреатите, кисте головки поджелудочной железы (больному выполнен в последующем трансдуоденальный цистодуоденоанастомоз). При наличии связи кисты с вирсунговым протоком в 4 случаях выполнено стентирование последнего, в одном случае оно было неэффективно и дополнено наружным дренированием кисты хвоста поджелудочной железы. В 16 случаях выполнялось стентирование терминального отдела холедоха по поводу механической желтухи, позволившее купировать явления последней и подготовить больных к выполнению последующих этапных операций. Атипичная папиллотомия выполнялась у 1 больного при хроническом псевдотуморозном панкреатите, у 3 при хроническом протоковом панкреатите, у 5 при псевдокистозных поражениях. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства были эффективны в 59,1 % наблюдений. 18 больным в последующем были выполнены следующие операции: трансдуоденальный цистодуоденоанастомоз—4, продольная панкреатикоюностомия—1, холедоходуоденоанастомоз—3, гепатикоюноанастомоз на выключенной по Ру петле тощей кишки—1, цистогастростомия—1, ГПДР—4, наружное дренирование псевдокисты—4.

Обсуждение. Дискуссии о методах хирургического лечения хронического панкреатита свидетельствуют о разных подходах к решению этой проблемы: одни являются сторонниками максимально консервативных, другие радикальных методов лечения. Большинство авторов склоняются к органосохраняющей направленности хирургических вмешательств при доброкачественных заболеваниях поджелудочной железы [3, 4, 5, 6]. Классическим методом хирургического лечения, в частности, псевдокист является внутреннее дренирование. Анализ литературы последних лет свидетельствует, что использование эндоскопических трансмуральных методов лечения псевдокист поджелудочной железы становится альтернативой традиционному хирургическому лечению и позволяет улучшить его результаты. Наш опыт показал, что среди способов наложения эндоскопического соустья необходимо стремиться к выполнению методик, направленных на минимальное рассечение задней стенки желудка или двенадцатиперстной кишки для заведения зонда или стента, поскольку они являются более радикальными и сопровождаются меньшим числом осложнений. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства при хроническом панкреатите сложны, зачастую многоэтапные и требуют определенной квалификации и упорства персонала; для их проведения требуется сложная аппаратура и целый набор специальных инструментов, анестезиологическое обеспечение. Для окончательной оценки роли эндоскопических внутрипросветных вмешательств при панкреатите необходимо проведение многоцентровых рандомизированных исследований, включающих сравнительную стоимостную оценку [2]. Полученные нами данные показали, что эндоскопические транспапиллярные вмешательства при хроническом панкреатите позволяют с одной стороны диагностировать изменения со стороны протоковой системы (стриктуры, наличие протоковой гипертензии, конкрементов, связь кисты с протоковой системой), а с другой ликвидировать явления протоковой гипертензии с восстановлением адекватного оттока панкреатического сока, желчи, выполнить внутреннее дренирование псевдокисты, уменьшить болевой синдром.

Таким образом, анализируя результаты лечения данной категории больным, можно сделать следующие выводы:

1. При использовании эндоскопических трансмуральных вмешательств необходимо стремиться к использованию методик, направленных на минимальное рассечение стенок полых органов для заведения зонда или стента.

2. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства при хроническом панкреатите в своем большинстве являются этапными и позволяют ликвидировать явления протоковой гипертензии с восстановлением адекватного оттока панкреатического сока, желчи, выполнить внутреннее дренирование псевдокисты, уменьшить болевой синдром.

Литература

1. Ачкасов, Е.Е. Лечение ложных кист тела и хвоста поджелудочной железы, сообщающихся с ее протоковой системой /Ачкасов Е.Е.// Хирургия : журн. им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 9. – С. 36-41.
2. Будзинский, А.А. Лечение панкреатита с помощью внутрипросветных эндоскопических методов. /А.А. Будзинский// Чрескожные и внутрипросветные эндоскопические вмешательства в хирургии : науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 12 нояб. 2010 г. / Моск. гос. мед.-стомат. ун-т. – С. 55-59.
3. Гальперин, Э.И. Хронический панкреатит. /Э.И. Гальперин// Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14. – № 3. – С. 92-110.
4. Данилов, М.В. Хирургия поджелудочной железы : руководство для врачей./ М.В. Данилов, В.Д. Фёдоров // – М.: Медицина, 1995. – 510 с.
5. Данилов, М.В. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы./ М.В. Данилов, В.Д. Фёдоров // – М.: Медицина, 2003. – 423 с.
6. Спорные вопросы тактики лечения пациентов с кистозными поражениями поджелудочной железы /М.В. Данилов [и др.]// Хирургия : журн. им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 7. – С. 78-80.
7. Endoscopic treatment of pancreatitis and its complications /V. Aguilera [et al.]// Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 26. – № 1. – P. 13-18.
8. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts / T. H. Baron [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2002. – Vol. 56. – № 1. – P. 7-17.
9. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis /E. Bartoli [et al.]// Gastroenterol. Clin. Biol. – 2005. – Vol. 29. – № 5. – P. 515-521.
10. Management of multiple and large pancreatic pseudocysts by endoscopic transpapillary nasopancreatic drainage alone /D.K. Bhasin [et al.]// Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – № 8. – P. 1780-1786.
11. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts / K.F. Binmoeller [et al.]// Gastrointest. Endosc. – 1995. – Vol. 42. – № 3. – P. 219-224.
12. Endoscopic transpapillary stenting of pancreatic duct disruption /P.M. Brennan [et al.] // Dig. Surg. – 2006. – Vol. 23. – № 4. – P. 250-254.
13. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis /M. Delhaye [et al.]// Scand. J. Surg. – 2005. – Vol. 94. – № 2. – P. 143-153.
14. Pancreatic pseudocysts transpapillary and transmural drainage /E.D. Libera [et al.]// HPB Surg. – 2000. Vol. 11. – № 5. – P. 333-338.
15. Rustemovic N., Goluza E., Pulanić R., Vucelić B. Pseudocysto-gastrostomy guided by endoscopic ultrasound---new approach to old therapeutic problem /M. Opacić [et al.]// Lijec. Vjesn. – 2007. – Vol. 129. – № 1-2. – P. 17-19.

THE ROLE OF ENDOSCOPIC TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS

A.A. KARPACHEV¹
A.V. SOLOSHENKO¹
A.YU. CHLININ²
A.L. YAROSH¹
V.D. POLYANSKIY¹

¹⁾ *Belgorod National
 Research University*

²⁾ *Regional clinical hospital
 of St. Ioasaf, Belgorod*

e-mail: yarosh78@rambler.ru

Retrospective analysis of the results of treatment of 165 patients was made. Endoscopic treatment was done in 49% of cases. Pseudocysts of pancreas were the indications for endoscopic transmural surgery. Obstructive jaundice, pseudocysts with the communication with the main pancreas duct, duct pancreatitis with abdominal pain, virsungolithiasis and virsungorrhaphia were the indications for transpapillary surgery.

There were 60% complications in the group of patients with wide transmural anastomosis, 20% complications in patients with stenting and no complications when cystonasal drain was made. Endoscopic transpapillary surgery was effective in 59,1 % cases, at 18 patients staging operations was made in the following.

Key words: chronic pancreatitis, endoscopic treatment.



УДК:616.441-006-085

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МАКСИМАЛЬНО РЕАЛИЗОВАННЫМ РЕГИОНАРНЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ

В.В. ХВОСТОВОЙ^{1,2}
М.Д. СЫЧОВ¹
И.Л. КИСЕЛЕВ^{1,2}
В.Е. РОМАНИЩЕВ²
Ю.С. ВОРОНА²
В.Д. ЛУЦЕНКО³
А.А. МИНАКОВ⁴

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Областной онкологический
диспансер, г. Курск

³⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

⁴⁾ Областной онкологический
диспансер, г. Орел

e-mail: xv555@rambler.ru

В публикации отражены подходы к диагностике и оперативному лечению папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в шейные и медиастинальные лимфоузлы.

При планировании хирургических вмешательств необходима тщательная дооперационная диагностика с применением УЗИ шейных лимфоузлов, дополненная тонкоигольной аспирационной биопсией при подозрении на метастазы в лимфоузлы. При признаках экстраорганного распространения опухолей щитовидной железы показаны компьютерная и магнито-резонансная томографии, фиброэндоскопическое обследование гортани, трахеи, пищевода.

Выполнение одномоментных оперативных вмешательств в объеме расширенных или расширенно-комбинированных тиреоидэктомий, в том числе в сочетании со стернотомией и медиастиальной лимфодиссекцией не ухудшает непосредственных и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: папиллярный рак, шейные и медиастинальные лимфоузлы, тиреоидэктомия, стернотомия, резекция трахеи.

Введение. Рак щитовидной железы является наиболее частой злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 1-3% в общей структуре онкологической заболеваемости [1, 2]. В последние годы в России и Курской области отмечается тенденция к росту впервые выявленных случаев, что связано как с истинным увеличением заболеваемости, так и с улучшением диагностики вследствие широкого внедрения ультразвуковой сонографии. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее частым и встречается в 80-95% случаев всех злокачественных новообразований данного органа [1, 5]. ПРЩЖ считается опухолью с хорошим прогнозом – при своевременной диагностике и правильной тактике лечения 10-летняя выживаемость составляет не менее 90% [2, 5].

При ПРЩЖ регионарные метастазы в лимфоузлы шеи встречаются примерно у 50% больных, вероятность наличия которых увеличивается с развитием экстратиреоидной инвазии опухоли [7]. Однако, если при большинстве солидных злокачественных опухолей прогностическая важность лимфогенного метастазирования хорошо известна как крайне неблагоприятный фактор, значимость метастатического поражения лимфоузлов и выбор оптимального способа лечения при ПРЩЖ остаются предметом дискуссий. В наиболее масштабном исследовании, проведенном в клинике хирургии щитовидной железы Ш. Ногучи (Оита, Япония), показано, что в то время как микрометастазы и единичные метастазы на стороне поражения обычно не значимы для прогноза, то наличие явных метастазов на момент диагностики является неблагоприятным прогностическим фактором. Возможность неблагоприятного исхода увеличивается с ростом количества и размеров лимфогенных метастазов, особенно в сочетании с инвазивным ростом первичной опухоли [4].

В последние годы хирургия РЩЖ достигла высокого уровня совершенства. Тем не менее, многие ее принципиальные аспекты подлежат дальнейшему научному изучению. Основными дискуссионными вопросами РЩЖ остаются выбор адекватного объема операции на щитовидной железе, а также показания и объем хирургического вмешательства на зонах регионарного лимфооттока. При этом, билатеральное поражение, большое количество метастатических лимфоузлов, интимная их связь с

магистральными сосудами и органами шеи, а также метастазирование в лимфоузлы средостения являются наиболее сложными проблемами хирургического плана. В таких ситуациях могут возникать сомнения в радикальности и как следствие, целесообразности оперативного вмешательства. Учитывая техническую сложность и высокий риск осложнений, при выполнении оперативных вмешательств по поводу рака с массивным регионарным распространением, ряд авторов рекомендует выполнять оперативные вмешательства в 2-3 этапа [6].

Целью настоящего исследования было определение тактики лечения папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с имеющимися максимально реализованными регионарными метастазами – в лимфоузлах шеи контрлатеральной стороны, с двух сторон, а также в сочетании с поражением лимфатических узлов средостения (VII группа), то есть ситуаций, обозначенных в классификации TNM шестого пересмотра как N1б.

Материалы и методы. Нами проанализированы результаты лечения 770 больных раком щитовидной железы, находившихся на лечении в Курском областном онкологическом диспансере в 1997-2008 годах. Первичное распространение N1б по классификации TNM шестого пересмотра при T1-T4 и M0-M1 имело место у 32 больных (4,16%). Возраст больных составил от 20 до 72 лет, мужчин было 14, женщин 18. Суммарное количество пораженных лимфоузлов – от 8 до 65.

Во всех случаях хирургическому вмешательству предшествовало тщательное УЗИ шейных лимфоузлов. При подозрении на метастазы в лимфоузлы выполнялась их тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ). У отдельных пациентов с клиническими проявлениями локального распространения опухоли ЩЖ или при отдаленных метастазах применялись другие методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). При наличии симптомом экстращитовидной инвазии выполнялась ларинго-трахеоскопия и эндоскопический осмотр глотки и пищевода. Все пациенты были оперированы. Принципиальным подходом в лечении была одномоментная операция в объеме тиреоидэктомии и радикального вмешательства на лимфатическом аппарате с последующим лечением радиоактивным йодом и супрессивной гормональной терапией. В каждом случае выполнен строго запланированный до операции объем вмешательства, что говорит об адекватности дооперационного обследования. Прослежена судьба всех оперированных больных.

Результаты исследования и их обсуждение. У 32 больных с регионарной распространенностью процесса N1б мы не встретили статистически достоверной зависимости метастазирования в лимфоузлы, как от размера первичной опухоли, так и от наличия или отсутствия отдаленных метастазов, то есть от критериев T и M.

Распределение больных с N1б по критериям T и M представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с N1б по критериям T и M (n=32)

Распространенность опухоли	Количество	%
T1M0	15	46,85
T2M0	7	21,88
T3M0	3	9,38
T4M0	3	9,38
T1M1	2	6,25
T3M1	1	3,13
T4M1	1	3,13

То есть, при ПРЩЖ даже минимальных размеров возможно массивное регионарное метастазирование, а увеличением размера опухоли не всегда ведет к поражению лимфоузлов другой стороны шеи или средостения. Все 4 случая диагностированных отдаленных метастазов на момент исследования были представлены милиарным канцероматозом легких.



У 9 пациентов при поступлении имелись осложнения связанные с компрессией метастатическими узлами близлежащих структур в виде синдрома верхней полой вены у 3 больных, пареза одного из возвратных гортанных нервов у 4, и дисфагии у 2 пациентов, что еще более усложняло предстоящее оперативное вмешательство.

Характер регионарного метастазирования и объема выполненных оперативных вмешательств распределился следующим образом. Изолированное метастазирование в контрлатеральные лимфоузлы шеи было у 3 пациентов (9,36%). Поскольку всем пациентам после операции проводилось сканирование всего тела с радиоактивным изотопом Y^{123} , а затем курс радиойодтерапии, возможность не диагностированного поражения лимфоузлов со стороны опухоли щитовидной железы исключена. Механизмы развития первичных метастазов в контрлатеральные лимфатические узлы шеи остаются не изученными. Этим пациентам выполнена тиреоидэктомия с центральной шейной диссекцией с двух сторон (удаление клетчатки VI, или срединной зоны шеи) и боковой шейной лимфодиссекцией по щитовидному варианту со стороны поражения лимфатических узлов (удаление II, III, IV и V группы лимфатических узлов шеи) без выполнения профилактической боковой лимфодиссекции со стороны локализации опухоли. Осложнений в послеоперационном периоде не было. Все больные живы без признаков прогрессирования в сроки до 4 лет, у одной больной через 2 года диагностированы метастазы в ипсилатеральные лимфоузлы, что явилось показанием для проведения боковой шейной лимфодиссекции со стороны поражения.

Синхронное метастазирование в лимфатические узлы шеи с двух сторон диагностировано у 10 пациентов. Этим больным выполнялась тиреоидэктомия с центральной шейной диссекцией и боковой шейной лимфодиссекцией по щитовидному варианту с двух сторон из одного фартукообразного разреза.

Средняя продолжительность операции составляла 245 ± 54 минут, средняя величина интраоперационной кровопотери 340 ± 220 мл, что позволило в 8 случаях из 10 отказаться от переливания препаратов крови. Наиболее сложным моментом выполнения одномоментной боковой шейной лимфодиссекции с двух сторон является необходимость сохранения целостности хотя бы одной из внутренних яремных вен. Поэтому, принципиально операцию на лимфатическом коллекторе шеи начинали с более сложной стороны для оценки возможности сохранения внутренней яремной вены по внедренной в клинику прецизионной методике. При выполнении одномоментных двусторонних шейных диссекций при ПРЩЖ, резекцию внутренней яремной вены с одной стороны провели всего один раз при массивном вовлечении в опухолевый процесс. В 6 случаях проводили разработанную в нашей клинике продольную пристеночную резекцию внутренней яремной вены на протяжении 2-5 см при локальном прорастании её стенки одним из метастатических узлов с последующим сосудистым швом и дополнительной герметизацией мембраны из аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (патент РФ на изобретение № 2330684) изготовленной непосредственно перед операцией. Данная процедура не усложняла характера вмешательства и не ухудшала непосредственных и отдаленных результатов. Помимо механического укрывания линии сосудистого шва мембраны из аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами использовались в случаях денудации общей или внутренней сонной артерии в случаях риска послеоперационных кровотечений после удаления метастазов рака щитовидной железы интимно прилежащих к сосудистому пучку для направленной регенерации тканей измененной сосудистой стенки. В этой же группе больных в 4 случаях имело место гистологически подтвержденное распространение первичной опухоли соответствующее критерию T4 – в 3 случаях прорастание трахеи, в одном случае – массивное прорастание щитовидного и перстневидного хрящей гортани и возвратного гортанного нерва. Указанная распространенность первичных опухолей явилась показанием для выполнения комбинированной тиреоидэктомии с окончатой резекцией 5-6 колец трахеи с пластикой мышечными трансплантатами и превентивной трахеостомой по прецизионной методике в 2 случаях, циркулярной резекции трахеи с наложением трахео-ларингеального анастомоза без трахеостомы в одном случае, и еще в одном случае с ларингоэктомией, после которой был сформирован глоточно-пищеводный анастомоз по запатентованной нами методике (патент РФ на изобретение № 2331375).

После выполнения окончательных резекций трахеи выполнялась контрольная ларингоскопия, подтверждавшая сохранность возвратного гортанного нерва с непораженной стороны. На 10-12 сутки больные были деканюлированы, трахеостомы зажили самостоятельно, дыхание полностью восстановлено, речевая функция компенсирована. Из этой группы погибла одна больная через два года после операции от множественных метастазов в легкие, резистентных к лечению радиоактивным йодом. Остальные живы в сроки от 2 до 10 лет без признаков рецидива.

У 7 пациентов диагностированы изолированные метастазы в лимфатические узлы верхнего средостения без поражения боковых лимфоузлов шеи. Этим больным выполнялась тиреоидэктомия с центральной шейной диссекцией и медиастинальной лимфодиссекцией (удаление VII группы лимфоузлов) из частичной продольной стернотомии. Средняя продолжительность операции составляла 144 ± 35 минут, средняя величина интраоперационной кровопотери 280 ± 190 мл, что позволило во всех случаях отказаться от переливания препаратов крови. Осложнений со стороны органов шеи, средостения и грудины после операции не было. Во избежание нестабильности шва грудины мы пользовались частичной продольной стернотомией на 2/3 – 4/5 грудины с последующей лавсанопластикой. В сроки наблюдения от 6 месяцев до 5 лет у одного больного из этой группы через год после операции диагностирован рецидив метастатического поражения средостения и метастазы в паравазальные лимфоузлы шеи справа – выполнена рестернотомия, удаление метастаза + боковая шейная лимфодиссекция справа. Все больные живы.

У 11 пациентов были диагностированы синхронные метастазы в лимфоузлы шеи со стороны поражения и метастазы в лимфатические узлы средостения. Объем одномоментной операции заключался в тиреоидэктомии с центральной шейной диссекцией + боковой шейной лимфодиссекцией по щитовидному варианту со стороны поражения + медиастинальной лимфодиссекцией из шейного разреза (8) или со стернотомией (4). Вопрос об удалении медиастинальной клетчатки из шейного доступа или стернотомии решался индивидуально из соображений операционной безопасности, определяемой анатомическими особенностями строения грудной клетки, а также размерами и количеством метастазов в VII группе лимфоузлов. Из этой группы в раннем послеоперационном периоде умер один больной от тромбоэмболии легочной артерии. В сроки наблюдения года до 7 лет от прогрессирования заболевания умер 1 больной через 2 года после операции (метастазы в легкие, резистентные к радиойодтерапии). Остальные живы без признаков рецидива.

Таким образом, суммарная послеоперационная летальность у оперированных больных с распространенностью ПРЩЖ N16 составила 3,13%. От прогрессирования основного заболевания в виде множественных метастазов в легкие умерли 2 больных, оба на третьем году после выполненной операции.

Выводы. При планировании хирургического лечения ПРЩЖ необходимо тщательное методическое УЗИ шейных лимфоузлов. При подозрении на метастазы в лимфоузлы показана их тонкоигольная аспирационная биопсия. У отдельных пациентов с клиническими проявлениями локального распространения опухоли ЩЖ или при отдаленных показано применение других методов визуализации, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). При наличии симптомов экстращитовидной инвазии выполнялась ларинго-трахеоскопия и эндоскопический осмотр глотки и пищевода.

Хирургическое лечение рака щитовидной железы с метастазами в регионарные лимфоузлы должно выполняться в специализированных отделениях опытными специалистами. В таких случаях, выполнение одномоментных объемных операций даже в расширенных и расширенно-комбинированных объемах не ухудшает непосредственных результатов и обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты.

Литература

1. Барчук, А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы / А.С.Барчук // Практическая онкология, 2007, Т8, №1 с 35-41.
2. Валдина, Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А.Валдина // С.-Петербург, 2006. – 368 с.



3. Липская, Е.В. Хирургическая тактика диагностики и лечения больных с дифференцированным раком щитовидной железы./Е.В.Липская, Ф.А.Романчишен, В.А.Колосюк //Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2004, Т163, №1 с.11-15.

4. Ногучи, Ш. Влияние регионарных метастазов на прогноз при папиллярном раке щитовидной железы /Ш.Ногучи//Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2006, Т164, №6 с.48-51.

5. Пачес, А.И. Рак щитовидной железы /А.И.Пачес// Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина. – 2000. – С. 379_407.

6. Романчишен, А.Ф. Лимфаденэктомия у больных раком щитовидной железы: 30-летний опыт работы над проблемой/ А.Ф. Романчишен, Ф.А. Романчишен //Вестник хирургии имени И.И. Грекова, 2005, Т165, №3 с.31-36.

7. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography / K. Shimamoto [et al.]// Eur. J. of Radio.1998. V. 29. P. 4–10.

CLINICAL MANAGEMENT OF PAPILLARY THYROID CARCINOMA WITH MOSTLY REGIONAL METASTASIS

**V.V. CHVOSTOVOY^{1,2}, M.D. CYCHOV¹
I.L. KISELEV^{1,2}, V.E. ROMANISCHEV²
Y.S. VORONA², V.D. LUCHENCO³
A.A. MINAKOV⁴**

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *Region Oncology Dispancer, Kursk*

³⁾ *Belgorod National Research University*

⁴⁾ *Region Oncology Dispancer, Oryol*

e-mail: xvv555@rambler.ru

The publication reflects the approaches to the diagnosis and surgical treatment of papillary thyroid cancer with metastases to cervical and mediastinal lymph nodes.

When planning the surgery requires careful preoperative diagnosis using ultrasound cervical lymph nodes augmented by fine-needle aspiration biopsy of suspected metastases in the lymph nodes. If there is evidence extraorganic proliferation of thyroid shows a computer and magnetic resonance imaging, fibroendoscopic examination of larynx, trachea, esophagus.

Performing simultaneous surgeries in volume expanded or extended, the combined total thyroidectomy, including in combination with a sternotomy and mediastinal lymph node dissection does not affect the immediate and provides satisfactory long-term outcomes.

Key words: papillary carcinoma, cervical and mediastinal lymph nodes, thyroidectomy, sternotomy, resection of the trachea.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ РИТУКСИМАБА НА ПАРАМЕТРЫ ИММУННОГО СТАТУСА И КЛИНИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А.В. БЕЗГИН¹
Л.А. КНЯЗЕВА¹
Н.С. МЕЩЕРИНА¹
А.Н. ТИМОНОВА²

¹⁾ Курский государственный
медицинский университет

²⁾ Городская больница № 2,
г. Белгород

e-mail: kafedra_No1@bk.ru

В данной статье проведена оценка показателей цитокинового статуса в синовиальной жидкости и качества жизни у 64 больных ревматоидным артритом (РА). Установлены отличия в содержании ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А) в синовиальной жидкости больных в зависимости от позитивности по ревматоидному фактору (РФ). У серопозитивных по РФ пациентов преобладало содержание ИЛ-1β и ВЭФР-А, при серонегативном РА – ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8. Определена большая эффективность влияния ритуксимаба на показатели цитокинового статуса и качество жизни у больных с серопозитивным по РФ вариантом РА.

Ключевые слова: цитокины, васкулоэндотелиальный фактор роста-А, ревматоидный артрит, ритуксимаб, НАQ.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых тяжелых заболеваний человека, и представляет серьезную медико-социальную проблему из-за прогрессирующего характера течения, приводящего к быстрому развитию инвалидности вследствие функциональной недостаточности суставов, ограничению социальной активности [3].

В последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс, что напрямую связано с разработкой и внедрением в клиническую практику нового класса противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), значительно расширивших терапевтические возможности и сделавших достижимым торможение эрозивного процесса в суставах и ремиссию заболевания [2]. Среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, уникальное место принадлежит препарату ритуксимаб, представляющему собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD 20 антигену В-клеток, вызывающие деплецию различных субпопуляций В-клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА и других аутоиммунных заболеваний [4]. Результаты рандомизированных плацебо контролируемых исследований (РПКИ) РТМ свидетельствуют о высокой клинической эффективности РТМ при РА [6]. Следует при этом отметить, что первые полученные результаты, показавшие достаточно высокую эффективность терапевтического действия ритуксимаба при ревматологической патологии, явились основанием для дальнейших исследований, направленных на оптимизацию терапии РТМ, разработку персонифицированных подходов к терапии, определение показаний для повторных курсов терапии. Уточнение данных положений будет способствовать индивидуализации и повышению эффективности терапии.

Целью работы явилось проведение сравнительной оценки влияния терапии ритуксимабом на содержание в синовиальной жидкости цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α), васкулоэндотелиального фактора роста – А (ВЭФР-А) и клиническую симптоматику у больных с различными вариантами ревматоидного артрита.

Материалы и методы исследования. На базе ревматологического отделения областной клинической больницы г. Курска обследовано 64 пациента ревматоидным артритом с умеренной и высокой активностью; длительность заболевания колебалась от 6 месяцев до 7 лет. Средний возраст больных составил $48,2 \pm 6,5$ года. Группа контроля включала 20 здоровых доноров. Критериями включения пациентов в исследование явились: РА 2-3 степени активности, (DAS 28 > 3,2); наличие показаний и отсутствие



противопоказаний к применению БПВП; пациенты, получавшие в качестве БПВП метотрексат; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования: РА 1 степени активности; инфекционные процессы любой локализации. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010). Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR. Оценка эффективности терапии проводилась на основании анализа динамики клинической симптоматики РА по критериям EULAR и ACR. Определение показателей цитокинового статуса, ВЭФР-А в синовиальной жидкости проводилась до начала терапии, и после 4-х месяцев лечения. Все обследованные больные были рандомизированы на две группы в зависимости от серопозитивности по РФ: первую группу (1n=38) составили пациенты с серопозитивным по РФ РА, вторую (2n=26) – больные с серонегативным по РФ вариантом РА. Все больные получали в качестве базисной противовоспалительной терапии ритуксимаб – вводили в/венно капельно по 1000 мг/сутки в соответствии рекомендуемой схемой: 0, 2 неделя, на фоне приема метотрексата 10 мг/нед. Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8 в синовиальной жидкости больных РА оценивали с помощью тест-систем Pro Con (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург). Васкулоэндотелиальный фактор роста – А (ВЭФР-А) исследовали иммуноферментным методом (Bender, Medsystems Qmbh). Ревматоидный фактор определяли иммуноферментным методом (Orgentect). Синовиальную жидкость для исследования получали при пункции коленных суставов. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование исходного содержания цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости больных РА показало достоверное увеличение их содержания: ФНО- α – 426,5 \pm 14,8 пг/мл; ИЛ-1 β – 288,4 \pm 11,7 пг/мл; ИЛ-6 – 234,5 \pm 13,1 пг/мл; ИЛ-8 – 148,6 \pm 16,1 пг/мл в сравнении с показателями здоровых людей. У всех обследованных больных РА определено повышение уровня ВЭФР – А (76,8 \pm 10,6 пмоль/л; $p < 0,05$) в синовиальной жидкости. При сравнении содержания изучаемых цитокинов у больных в зависимости от серопозитивности по РФ, было установлено, что при серонегативном варианте РА (уровень РФ в сыворотке крови составил 10,1 \pm 3,6 МЕ/мл) в синовиальной жидкости имел место более высокий уровень ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 (498,4 \pm 13,7 пг/мл, $p < 0,05$; 298,5 \pm 19,1 пг/мл, $p < 0,05$; 398,6 \pm 19,7 пг/мл, $p < 0,05$ соответственно) (табл.1).

Таблица 1

Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости больных с серонегативным по РФ ревматоидным артритом

Группы обследованных	№ n/p	Показатели				
		ФНО- α (пг/мл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ВЭФР-А (пмоль/л)	ИЛ-8 (пг/мл)
Группа контроля (n=20)	1	35,2 \pm 4,6	16,1 \pm 6,3	6,2 \pm 0,9	15,6 \pm 3,6	6,8 \pm 2,1
До лечения: больные с серонегативным по РФ РА (n=26)	2	498,4 \pm 13,7 *1	204,7 \pm 12,3 *1	298,5 \pm 19,1 *1	76,8 \pm 10,6 *1	398,6 \pm 19,7 *1
Через 4 месяца после введения ритуксимаба (n=26)	3	256,2 \pm 3,7 *1-2	123,2 \pm 2,8 *1-2	202,7 \pm 1,8 *1-2	36,6 \pm 4,5 *1-2	260,3 \pm 3,6 *1-2

Примечание: * отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Концентрация ИЛ-1 β и ВЭФР – А у больных этой группы составляла соответственно: 204,7 \pm 12,3 пг/мл и 76,8 \pm 10,6 пг/мл, и была достоверно ниже в сравнении с показателями при серопозитивном по РФ варианте РА; при котором уровень ИЛ-1 β и ВЭФР – А соответственно был равен: 318,4 \pm 24,7 пг/мл и 393,7 \pm 25,2 пг/мл (табл.2), у



больных этой группы концентрация РФ в сыворотке крови ($65,2 \pm 5,4$ МЕ/мл) достоверно превышала показатель группы контроля ($12,3 \pm 4,6$ МЕ/мл). Т. о. проведенные исследования выявили особенности в содержании исследуемых цитокинов в синовиальной жидкости больных в зависимости от серопозитивности по РФ.

Таблица 2

Влияние терапии на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости больных с серопозитивным по РФ ревматоидным артритом

Группы обследованных	№ п/п	Показатели				
		ФНО- α (пг/мл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ВЭФР-А (пмоль/л)	ИЛ-8 (пг/мл)
Группа контроля (n= 20)	1	35,2 \pm 4,6	16,1 \pm 6,3	6,2 \pm 0,9	15,6 \pm 3,6	6,8 \pm 2,1
До лечения: больные с серопозитивным по РФ РА (n=38)	2	128,5 \pm 14,8 ^{*1}	318,4 \pm 24,7 ^{*1}	232,5 \pm 8,4 ^{*1}	393,7 \pm 25,2 ^{*1}	160,3 \pm 6,8 ^{*1}
Через 4 месяца после введения ритуксимаба (n=38)	3	38,8 \pm 6,2 ^{*2}	100,3 \pm 10,2 ^{*1-2}	50,5 \pm 9,8 ^{*1-2}	57,5 \pm 15,8 ^{*1-2}	44,2 \pm 4,9 ^{*1-2}

Примечание: * отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

При серонегативном варианте РА в синовиальной жидкости преобладало содержание ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8. У больных с серопозитивной формой РА отмечена значительно большая концентрация ИЛ-1 β , ВЭФР-А, при меньшем уровне ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8, что отражает особенности патогенеза данных вариантов РА. Следует отметить, что нарушения в системе цитокинов имеют патогенное значение в развитии РА. Таким цитокинам, как ФНО- α , ИЛ-6, вырабатываемым в процессе иммунного взаимодействия макрофагов и лимфоцитов в синовиальной мембране, принадлежит ведущая роль в дальнейшем активировании клеток и развитии острого воспалительного процесса в суставе [5], прежде всего при серонегативном варианте РА. Гиперпродукция ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 является основным стимулом для агрессивной пролиферации синовиальных клеток. Следует отметить, что ФНО- α в цитокиновой иерархии занимает стабильно более высокую позицию и стимулирует продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6. Гиперпродукция ИЛ-6 активирует экспрессию молекул адгезии на эндотелии синовиоцитов, усиливает активность фибробластов и остеокластов, тем самым потенцирует воспаление при РА [1]. Важным свойством ИЛ-8 является стимуляция ангиогенеза путем активации пролиферации эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, усиления продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [1]. Преимущественное увеличение уровня ИЛ-8 при негативном по РФ варианте РА можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции, направленной на частичное замещение в ангиогенезе активности ВЭФР-А, содержание которого у больных этой группы оказалось достоверно ниже в сравнении с серопозитивным по РФ ревматоидным артритом. Прогрессирование заболевания, формирование паннуса при РА сопряжено с гиперпродукцией ВЭФР-А, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , обладающих свойствами инициировать воспаление и разрушение костной и хрящевой ткани. ФНО- α потенцирует эффекты ключевых медиаторов воспаления в синовиальной оболочке, запуская деструктивные процессы в суставах, стимулирует остеокластогенез и вместе с другими цитокинами (ИЛ-1 β и ИЛ-6) способствует развитию костной и хрящевой деструкции сустава, прогрессированию заболевания. Под влиянием ФНО- α активируется продукция ИЛ-8, который в свою очередь, обладает способностью потенцировать синтез клетками ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , также ИЛ-8 играет ключевую роль в миграции нейтрофилов в очаг воспаления в синовиальной ткани. Источником ИЛ-8 в полости суставов могут являться синовиальные клетки, гиперэкспрессия ИЛ-8 обуславливает прогрессирование воспаления синовиальной оболочки суставов [2]. Под влиянием ИЛ-1 β хондроциты



вырабатывают собственные провоспалительные медиаторы, а повышенное количество оксида азота, приводит к гибели хондроцитов. ИЛ-1 β и ФНО- α обладают синергической и самоиндуцирующей активностью, потенцируют развитие синовита с лейкоцитарной инфильтрацией сустава. Эти цитокины усиливают экспрессию молекул адгезии (ICAM -1, VCAM -1) на мембранах эндотелия сосудов синовиальной мембраны, индуцируют синтез хемотаксических факторов, стимулируют продукцию фактора роста фибробластов, вызывая тем самым прогрессирование деструкции суставов. Следует подчеркнуть важную роль ИЛ-1 β в активировании экспрессии ВЭФР-А [10].

Определение в синовиальной жидкости у обследованных больных РА уровня ВЭФР – А показало, что его концентрация при серопозитивном варианте болезни была в 5,1 раза выше, чем у больных с серонегативным РА. Известно, что васкулоэндотелиальный фактор роста – А, секретирующийся макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, играет важную роль в неоангиогенезе при РА, осуществляя стимуляцию пролиферации синовиальных и эндотелиальных клеток, образование новых сосудов, активный рост паннуса с обилием в нем кровеносных сосудов [9]. Более высокое содержание ВЭФР-А у больных с серопозитивным вариантом заболевания отражает прогрессирование болезни, высокую активность процессов неоангиогенеза, стимулированных ВЭФР-А. При этом надо отметить, что процессы деструкции хряща и кости при РА связаны не столько с механическим давлением растущего паннуса, сколько с гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, в том числе ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α [6].

Сравнительная оценка клинической эффективности применения ритуксимаба у больных РА в зависимости от серопозитивности по РФ показала, что у серопозитивных пациентов, получавших ритуксимаб, эффективность лечения (число пациентов с ответом по DAS 28 составило более 75%) была достоверно выше, чем в группе серонегативным по РФ больных (всего 27,5% больных с ответом по DAS 28). При этом спустя 4-е месяца после проведенной терапии только у 15% больных, негативных по РФ, в сравнении с 65% пациентов позитивных по РФ, имел место «хороший ответ» (снижение DAS >1,2) и минимальная активность заболевания (3,2 > DAS28 < 2,6). Число пациентов, «не отвечающих» на терапию (DAS28 > 3,7), составило 18% у больных с серонегативным вариантом РА, в группе с РФ – позитивным РА таких пациентов выявлено не было.

Определение уровня изучаемых цитокинов спустя 4-е месяца после терапии показало, что у больных с РФ – позитивным РА, на фоне лечения было достигнуто достоверное уменьшение концентрации ФНО- α – на 69,8 \pm 2,1%, ИЛ-1 β – на 68,5 \pm 2,9%, ИЛ-6 – на 78,3 \pm 3,1%, ИЛ-8 – 72,4 \pm 2,8%, ВЭФР-А – на 85,4 \pm 2,9%. Уровень РФ в сыворотке крови составил 21,3 \pm 4,2 МЕ/мл и достоверно не отличался от показателя контрольной группы. У пациентов с РФ – негативным вариантом РА, спустя 4-е месяца после инфузий ритуксимаба, выявлена меньшая результативность коррекции изучаемых показателей: концентрация ФНО- α уменьшилась на 48,6 \pm 1,2% (p < 0,05), ИЛ-1 β – на 39,8 \pm 2,1% (p < 0,05), ИЛ-6 – на 32,1 \pm 2,1% (p < 0,05); ИЛ-8 – на 34,7 \pm 2,3% (p < 0,05); снижение концентрации ВЭФР-А в синовиальной жидкости составило 52,3 \pm 2,6% (p < 0,05). Анализ полученных данных установил большую клинико-лабораторную активность терапии ритуксимабом при серопозитивном варианте РА, что напрямую связано с блокированием ведущих звеньев патогенеза. Следует отметить, что В-клетки вызывают активацию Т-клеток и индуцируют тем самым синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов, поэтому деплеция В-клеток под влиянием ритуксимаба сопровождается снижением продукции таких медиаторов воспаления, как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ВЭФР-А. Существенное изменение функции моноцитов/макрофагов под воздействием препарата приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α), имеющих фундаментальное значение в развитии РА [7]. В качестве одного из механизмов терапевтического действия препарата следует отметить уменьшение продукции РФ до значений контроля под влиянием ритуксимаба, что важно с позиций роли РФ в поддержании воспалительного процесса [11]. Известно, что РФ принимает участие в активации системы комплемента, сопровождающейся выработкой значительного количества медиаторов воспаления, способствующих самоподдержанию и хронизации

воспалительного процесса [8]. Эти результаты являются отражением большей терапевтической активности ритуксимаба у больных с серопозитивным по РФ РА, при РФ – негативном варианте РА, терапия ритуксимабом оказалась менее эффективной по влиянию на качество жизни пациентов.

Полученные результаты дают основание рекомендовать применение ритуксимаба у больных серопозитивным по РФ вариантом РА, вследствие большей результативности действия препарата, что обеспечивает достаточно быстрое и эффективное купирование активности заболевания, достижение контроля за его прогрессированием, что лежит в основе предотвращения процессов деструкции костной и хрящевой ткани и, следовательно, сохранения целостности и функциональной активности суставов.

Литература

1. Кетлинский, С.А. Цитокины. /С.А. Кетлинский//С-Пб.- Фолиант, -2008.- 550 с.
2. Каратеев, Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев// Лечащий врач.- 2007.-, № 2.- 40-46 с.
3. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема./ Е.Л. Насонов// Терапевт.- 2004.-№ 5.- 5-7 с.
4. Насонов, Е.Л. Применение ритуксимаба при РА./Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова// Научно-практическая ревматология.- 2010.- № 4.- 10-40 с.
5. Сигидин, Я.А. Биологическая терапия в ревматологии – 2-е изд., доп.// Я.С. Сигидин, Г.В. Лукина – М.: Практическая медицина,-2009. – 302 с.
6. Emery P., Fleishmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. for the DANCER study group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment./ P. Emery [et al.]// Results of a phase ii b randomized, double-blind, placebo-controlled dose- range trial. Arthr. Rheum. 2006, 54: 1390-400.
7. Jocibi E., Kesser A., G. Slobodin. Macrophage function following rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis./ E. Jocibi, A. Kesser, G. Slobodin // Ann. Rheumatic Disease, 2006, 5 Dec.
8. Rheumatoid factor on a daily bases./ Y. Renaudineau [et al.] // Autoimmunity 2005 ; 38 :11-6.
9. Smolen, J.S. When patients with rheumatoid fail tumor necrosis factor inhibitors what is the next step./ J.S. Smolen, M. Weinblatt // J Ann Rheum Dis.- 2008.- Vol. 67.- 1497-1498 p.
10. Kowantz, M. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective./M. Kowantz, N. Ferrava // Clin. Cancer Res 2006; 12 (17): 5018- 22 p.
11. Youinou, P. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis./P. Youinou, C. Janin, A. Saraux // Clin. Exp. Rheumatol., 2007, 25; 318-28.

THE EFFICIENCY OF RITUXIMAB INFLUENCE ON THE INDEX OF IMMUNE STATUS AND CLINICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH DIFFERENT VARIANTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A. V. BEZGIN¹
L. A. KNYAZEVA¹
N.S. MESCHERINA¹
A.N. TIMONOVA²

¹⁾ *Kursk State Medical University*

²⁾ *Municipal hospital №2, Belgorod*

e-mail: kafedra_№1@bk.ru

The research of cytokine status of synovial fluid and quality of life in 64 patients with rheumatoid arthritis is analyzed in the article. The differences in the concentrations of interleukins (IL- 1 β , IL-6, IL-8), tumor necrosis factor (TNF- α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) – A in the synovial fluid of the patients with rheumatoid arthritis, dependently their serological subtype, according rheumatoid factor (RF) were identified. In seropositive patients were found higher concentrations of IL-1 β and VEGF-A; in seronegative – TNF α , IL-6, IL-8. Higher efficiency of rituximab treatment on the local cytokine status and quality of life in seropositive patients with rheumatoid arthritis was found.

Key-words: cytokines, vascular endothelial growth factor-A, rheumatoid arthritis, rituximab, HAQ.



УДК 575.17

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ ВАЗОАКТИВНЫХ ГОРМОНОВ С КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ПРИЗНАКАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

О.Н. ЛИТОВКИНА
Е.В. НЕКИПЕЛОВА
К.И. ПРОЩАЕВ
М.И. ЧУРНОСОВ

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

В статье изложены результаты изучения ассоциаций полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с количественными патогенетически значимыми признаками хронического гломерулонефрита в течении и при обострении заболевания. Установлены значимые взаимосвязи генетических полиморфизмов (S311C PON2, +6986 G/A CYP3A54, 4a/4b eNOS) с количественными показателями хронического гломерулонефрита: уровнем гематурии, протеинурии, креатинина у больных при обострении заболевания.

Ключевые слова: гены вазоактивных гормонов, хронический гломерулонефрит, количественные признаки хронического гломерулонефрита.

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – хроническое диффузное заболевание почек, развивающееся преимущественно на иммунной основе, характеризующееся первичным поражением клубочкового аппарата с последующим вовлечением остальных структур почки и прогрессирующим течением [1, 2].

В основе развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита лежат иммунопатологические процессы [3]. Иммунокомплексный механизм поражения почек при ХГН связан с тем, что недостаточная гиперплазия эндотелия и мезангиальных клеток, а также неудаление иммунных комплексов из почки приводит к хроническому течению воспалительного процесса [4]. Развитие ХГН обуславливается также и антительным механизмом: в ответ на внедрение в организм различных антигенов иммунокомпетентная система вырабатывает антитела, тропные к базальной мембране капилляров, которые фиксируются на её поверхности. Происходит повреждение мембраны, и её антигены становятся чужеродными для организма, в результате чего вырабатывается аутоантитела, которые также фиксируются на базальной мембране. Тромбоциты, фиксированные в месте повреждения мембраны, выделяют вазоактивные вещества, которые усиливают процессы воспаления. Длительный воспалительный процесс приводит в конце концов к склерозу, запустеванию клубочков и развитию хронической почечной недостаточности [5, 6]. Поэтому все больший интерес в последнее время исследователи-генетики проявляют к полиморфным маркерам генов вазоактивных гормонов при заболеваниях почек, детерминирующих выработку специфических ферментов, которые могут являться возможными генетическими факторами риска гломерулопатий [5, 7-9].

Хронический гломерулонефрит характеризуется большим разнообразием клинических проявлений, однако во всех случаях хронического гломерулонефрита отмечается неуклонное быстрое прогрессирование заболевания [1]. Хронический гломерулонефрит имеет волнообразный характер течения, когда период ремиссии сменяется периодом обострения, при котором клиническая картина напоминает либо становится аналогичной при остром гломерулонефрите: появляются отёки, гипертензия, нарастает мочевого синдром, изменяются основные количественные гемодинамические, биохимические показатели (уровень систолического и диастолического давления, уровень креатинина, гематурии, протеинурии, скорость клубочковой фильтрации).

Цель работы – выявить взаимосвязи полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с количественными патогенетически значимыми признаками хронического гломерулонефрита в течении и при обострении заболевания.

Анализ полиморфизмов генов вазоактивных гормонов проводили на материале двух выборок: 238 больных хроническим гломерулонефритом (127 мужчин и 111 женщин) и 304 человека популяционного контроля (164 мужчины и 140 женщин) в возрасте от 15 до 79 лет ($p < 0,05$).

Всем больным ХГН и индивидуумам популяционного контроля проводилось типирование десяти генов вазоактивных гормонов: ангиотензин-превращающего фермента (I/D ACE), эндотелиальной синтазы окиси азота (4a/4b eNOS), параоксоназы-2 (S311C PON2), ангиотензиногена (-6A/G AGT), рецептора ангиотензина-II первого типа (-1166A/C AT1R1), β 3-субъединицы гуанин связывающего белка (G/A GNB3 rs.2301339), α -аддуцина (G460W ADD1), β 2-адренорецептора (+46G/A ADRB2), эндотелина-1 (K198N ET-1), цитохрома 3A5 (+6986 G/A CYP3A5).

Нами были рассмотрены следующие количественные патогенетически значимые показатели у больных ХГН: уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления, уровень креатинина, гематурии, протеинурии. Так как распределение анализируемых показателей, оцененное с помощью критерия Шапиро-Уилка, не соответствует закону нормального распределения ($p < 0,05$), для описания рассматриваемых количественных показателей применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75), а при сравнении индивидуумов с разными генотипами по этим показателям использовали непараметрический метод – критерий Манна-Уитни [10]. При проведении исследования группу гетерозигот объединяли с той группой гомозигот, у которой отсутствовали отличия значений медиан и интерквартильных интервалов от гетерозиготных носителей или они были наименьшие.

Получено, что в исследуемой нами группе больных ХГН медиана уровня систолического артериального давления составила 150,00 мм.рт.ст., диастолического артериального давления – 100,00 мм.рт.ст., креатинина – 112,50 мкмоль/л, гематурии – 6,00 ед, протеинурии – 0,50 г/сут.

Установлены ассоциации генетического маркера S311C PON2 с уровнем креатинина (таб. 1). В группе больных с генотипами 311SC и 311CC по этому локусу уровень креатинина (медиана 102,00 мкмоль/л, интерквартильный размах 91,00-335,00 мкмоль/л) меньше по сравнению с пациентами с генотипом 311SS (медиана 126,00 мкмоль/л, нижний квартиль 97,20 мкмоль/л, верхний квартиль 536,00 мкмоль/л, $p = 0,05$).

Обнаружены взаимосвязи генетических вариантов локуса G/A β 3-субъединицы гуанин связывающего белка (rs2301339) с уровнем гематурии (табл. 1): у больных с генотипом AA медиана уровня гематурии составила 11,00 ед (интерквартильный размах 3,0-25,0 ед), что достоверно выше данного показателя в группе пациентов с генотипами GG и GA по данному полиморфизму (медиана – 5,0 ед, интерквартильный размах 5,0-12,0 ед, $p = 0,026$).

Далее мы провели сравнительный анализ количественных патогенетически значимых показателей у больных ХГН в зависимости от генетических полиморфизмов при обострении заболевания (57 человек) (табл. 2).

Выявлены ассоциации полиморфного генетического маркера 4a/4b гена эндотелиальной синтазы окиси азота с уровнем протеинурии у больных ХГН при обострении заболевания (таб. 2). У пациентов с генотипами 4a4a и 4a4b наблюдается более высокий уровень протеинурии (медиана 2,80 г/сут, интерквартильный размах 0,95-4,00 г/сут) по сравнению с больными с генотипом 4b4b (медиана 1,18 г/сут, нижний квартиль 0,50 г/сут, верхний квартиль 2,10 г/сут, $p = 0,009$).

Установлено, что генетический маркер S311C параоксоназы-2 ассоциирован с уровнем креатинина и протеинурии у больных ХГН при обострении заболевания (табл. 2). Пациенты с генотипами 311SC и 311CC отличаются меньшими уровнями протеинурии (медиана 0,90 г/сут, интерквартильный размах 0,45-3,15 г/сут) и креатинина (медиана 100,00 мкмоль/л, нижний квартиль 74,00 мкмоль/л, верхний квартиль 120,00 мкмоль/л) по сравнению с больными, которые имеют генотип 311SS (медиана 2,00 г/сут, интерквартильный размах 0,90-3,40 г/сут, $p = 0,047$ и медиана



102,00 мкМоль/л, интерквартильный размах 97,20-269,00 мкМоль/л, $p=0,044$ соответственно).

Таблица 1

Ассоциации полиморфизмов генов вазоактивных гормонов с патогенетически значимыми количественными показателями у больных ХГН, Me (Q25-Q75)

Полиморфизм			Количественные показатели				
Локусы	Генотипы	N	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст.	Уровень креатинина, мкМоль/л	Уровень гематурии, ед	Уровень протеинурии, г/сут
1	2	3	4	5	6	7	8
I/D ACE	II	44	150,0 (130,0-177,5)	100,0 (85,0-100,0)	102,45 (93,45-258,00)	4,0 (2,0-12,0)	0,49 (0,25-1,05)
	ID, DD	190	150,0 (120,0-165,0)	100,0 (80,0-100,0)	115,00 (93,20-480,00)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,95)
	p		0,7	0,3	0,2	0,7	0,8
4a/4b eNOS	4a4a, 4a4b	88	150,0 (130,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	107,00 (88,00-346,85)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,15-2,50)
	4b4b	146	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	113,50 (95,00-536,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,30)
	p		1,0	0,6	0,4	0,8	1,0
S311C PON2	311SS	133	150,0 (120,0-165,0)	100,0 (80,0-100,0)	126,00 (97,20-536,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-2,00)
	311SC, 311CC	103	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (91,00-335,00)	5,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,30)
	p		1,0	0,9	0,05	0,9	0,6
-6A/G AGT	-6GG, -6AG	173	150,0 (130,0-165,0)	100,0 (80,0-100,0)	106,00 (92,85-381,85)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-2,00)
	-6AA	65	145,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	126,00 (95,00-536,00)	6,0 (1,0-12,0)	0,40 (0,12-1,20)
	p		0,1	0,2	0,4	0,4	0,1
-1166A/C AT1R1	-1166AA, -1166AC	220	150,0 (120,0-167,5)	100,0 (80,0-100,0)	107,50 (92,40-390,85)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,56)
	-1166CC	13	160,0 (145,0-180,0)	100,0 (100,0-100,0)	190,00 (124,00-591,00)	2,0 (2,0-10,0)	0,40 (0,15-1,00)
	p		0,2	0,1	0,2	0,5	0,3
G/A GNB3	GG, GA	211	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	114,00 (94,00-521,00)	5,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,56)
	AA	26	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,50 (88,00-280,00)	11,0 (3,0-25,0)	0,40 (0,12-0,82)
	p		0,8	0,4	0,3	0,026	0,2
G460W ADD1	460GG	173	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	107,00 (93,00-440,00)	6,0(2,0-15,0)	0,50(0,20-1,50)
	460GW, 460WW	63	150,0 (130,0-160,0)	100,0(80,0-100,0)	122,00 (95,00-456,00)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,30-1,56)
	p		0,4	0,3	0,5	0,8	0,4
+46G/A ADRB2	+46AA	27	145,0 (120,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	120,00 (97,00-844,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,80 (0,20-3,50)
	+46GA, +46GG	209	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	109,00 (92,50-401,00)	6,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,20-1,50)
	p		0,6	0,4	0,2	0,7	0,1
K198N ET-1	198KK, 198KN	227	150,0 (120,0-705,0)	100,0 (80,0-100,0)	114,00 (93,00-480,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,56)
	198NN	8	135,0 (120,0-145,0)	85,0 (75,0-97,5)	99,50 (95,00-155,00)	2,5 (1,0-8,0)	0,40 (0,30-0,60)
	p		0,1	0,1	0,5	0,3	0,7
+6986G/A CYP3A5	+6986GG	199	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	108,00 (93,00-401,00)	6,0 (2,0-15,0)	0,50 (0,20-1,50)
	+6986GA	35	150,0 (140,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	140,00 (94,40-591,00)	3,0 (2,0-12,0)	0,50 (0,30-1,40)
	+6986AA	0	-	-	-	-	-
	p		0,7	0,3	0,3	1,0	0,9



Таблица 2

Ассоциации полиморфизмов генов вазоактивных гормонов с патогенетически значимыми количественными показателями у больных ХГН при обострении заболевания, Me (Q25-Q75)

Полиморфизм			Количественные показатели				
Локусы	Генотипы	N	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст.	Уровень креатинина, мкмоль/л	Уровень гематурии, ед	Уровень протеинурии , г/сут
1	2	3	4	5	6	7	8
I/D ACE	II, ID	38	155,0 (130,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,00 (84,00-181,00)	10,0 (6,0-3,0)	1,53 (0,60-3,25)
	DD	18	145,0 (110,0-160,0)	92,5 (70,0-100,0)	104,00 (75,40-140,00)	9,0(2,0-15,0)	1,44 (0,50-3,50)
	p		0,2	0,3	1,0	0,4	1,0
4a/4b eNOS	4a4a,4a4b	23	150,0 (140,0-160,0)	100,0 (90,0-100,0)	102,00 (80,00-120,00)	10,0(2,0-20,0)	2,80 (0,95-4,00)
	4b4b	34	150,0 (120,0-170,0)	97,5 (80,0-100,0)	101,50 (90,00-181,00)	12,0(6,0-50,0)	1,18 (0,50-2,10)
	p		0,8	0,3	0,5	0,3	0,009
S311C PON2	311SS	33	150,0(120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (97,20-269,00)	12,0(2,0-25,0)	2,00 (0,90-3,40)
	311SC, 311CC	23	145,0 (120,0-170,0)	95,0 (80,0-100,0)	100,00 (74,00-120,00)	10,0(6,0-50,0)	0,90 (0,45-3,15)
	p		0,5	0,4	0,044	0,6	0,047
-6A/G AGT	-6GG	17	150,0 (130,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	100,00 (75,00-119,00)	6,0(6,0-20,0)	1,10 (0,45-2,50)
	-6AG, -6AA	40	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (86,00-195,50)	12,0(3,5-25,0)	1,73 (0,76-3,43)
	p		0,7	0,7	0,2	0,8	0,2
-1166A/C ATIIR1	-1166AA	29	150,0 (120,0-170,0)	95,0 (70,0-100,0)	102,30 (90,00-269,00)	15,0(2,0-50,0)	1,10 (0,50-3,25)
	-1166AC, -1166CC	27	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	100,00 (83,00-119,00)	10,0(6,0-25,0)	1,90 (0,89-3,45)
	p		0,5	0,3	0,3	0,6	0,4
G/A GNB3	GG	23	150,0 (120,0-170,0)	95,0 (80,0-100,0)	102,00 (74,00-181,00)	10,0 (2,0-30,0)	1,50 (0,50-3,40)
	GA,AA	34	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,00 (83,60-164,00)	11,0 (6,0-25,0)	1,48 (0,60-3,40)
	p		0,9	0,8	0,5	0,8	0,8
G460W ADD1	460GG	40	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	100,50 (82,00-119,50)	10,0 (4,0-25,0)	1,45 (0,61-3,48)
	460GW, 460WW	17	150,0 (120,0-160,0)	100,0 (80,0-100,0)	112,00 (98,00-264,00)	12,0 (6,0-25,0)	1,56 (0,60-3,00)
	p		0,8	0,9	0,2	0,7	1,0
+46G/A ADRB2	+46AA	10	142,0 (120,0-160,0)	97,5 (80,0-100,0)	113,50 (88,00-164,50)	5,5 (2,0-15,0)	3,48 (0,65-4,00)
	+46GA, +46GG	47	150,0 (120,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,00(83,00-181,00)	12,0 (6,0-25,0)	1,40 (0,56-3,00)
	p		0,3	0,5	0,5	0,2	0,1
K198N ET-1	198KK	40	150,0 (125,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	101,50 (82,00-149,50)	9,0 (5,5-22,5)	1,53 (0,69-3,40)
	198KN, 198NN	16	155,0 (120,0-160,0)	90,0 (75,0-100,0)	101,50 (92,00-259,50)	15,0 (7,0-125,0)	1,03 (0,50-2,70)
	p		0,5	0,4	0,6	0,2	0,4
+6986G/ A CYP3A5	+6986GG	47	150,0 (130,0-170,0)	100,0 (80,0-100,0)	102,00 (83,00-188,00)	10,0 (6,0-25,0)	1,56 (0,60-3,40)
	+6986GA	9	145,0 (120,0-150,0)	80,0 (70,0-100,0)	100,00 (96,00-140,00)	10,0 (2,0-12,0)	1,26 (0,50-3,00)
	+6986AA	0	-	-	-	-	-
p		0,1	0,4	0,9	0,5	0,4	

Резюмируя полученные результаты, следует отметить:

1) Генотипы 4a4a и 4a4b локуса eNOS являются маркерами повышенного уровня протеинурии у больных ХГН при обострении заболевания.

2) Полиморфный генетический маркер 311SS PON2 ассоциирован как с повышенным уровнем креатинина у больных ХГН при обострении заболевания, так и с более высоким уровнем протеинурии.



3) Генотип AA β 3-субъединицы гуанин связывающего белка связан с более высоким уровнем гематурии у больных ХГН.

Литература

1. Маколкин, В.И. Внутренние болезни : учеб. для студентов мед. вузов / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко – М. : Медицина, 1999. – 562 с.
2. Юшина, И.А. Оценка роли генетических и иммунологических факторов в формировании хронической почечной недостаточности на фоне хронического гломерулонефрита / И.А. Юшина, Е.В. Калмыкова, Е.В. Некипелова, М.И. Чурносков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» – 2008. – №2. – С. 116-124.
3. Аляев, Ю.Г. Нефрология: руководство для врачей / Ю. Г. Аляев, Амосов А. В., Андросова С. О. и др.; под ред. И. Е. Тареевой – М. : Медицина, 2000. – 687 с.
4. Алексеев, В.Г. Болезни органов дыхания, почек, эндокринной системы / В. Г. Алексеев, М. И. Балаболкин, А. Г. Брюховецкий и др. – М. : Медицина, 1996. – Т. 2. – 512 с.
5. Buraczynska, M. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease / M. Buraczynska, P. Ksiazek, A. Drop et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – № 21, №4. – P. 979-983.
6. Чурносков, М.И. Аллельные варианты генов интерлейкинов при хроническом гломерулонефрите / М.И. Чурносков, Е.В. Калмыкова, Е.В. Некипелова и др. // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 37-41.
7. Oktem, F. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome / F. Oktem, A. Sirin, I. Bilge et al. // *Pediatr Nephrol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 384–389.
8. Bantis, C. Influence of genetic polymorphisms of renin-angiotensin system on IgA-nephropathy / C. Bantis, K. Ivens, W. Kreuzer et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2004. – Vol. 24, №2. – P. 258-267.
9. Jacobsen, P. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy / P. Jacobsen, L. Tarnow, B. Carstensen et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2843-2850.
10. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2006. – 305 с.

STUDY POPULATION GENETIC-CHARACTERISTICS OF GENE VASOACTIVE HORMONE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

O.N. LITOVKINA
E.V. NEKIPELOVA
K.I. PROSHCHAEV
M.I. CHURNOSOV

Belgorod National Research University

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

The paper presents results of a study of association of polymorphic markers of vasoactive hormones genes with quantitative traits pathogenetically significant chronic glomerulonephritis in the course and an exacerbation of the disease. Established significant interactions of genetic polymorphisms (S311C PON2, +6986 G/A CYP3A54, 4a/4b eNOS) with quantitative indicators of chronic glomerulonephritis: the level of hematuria, proteinuria, creatinine in patients with acute disease.

Key words: genes of vasoactive hormones, chronic glomerulonephritis, chronic glomerulonephritis quantitative traits.

ИЗУЧЕНИЕ МЕТЕОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТОВ С АДАПТОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ (МЕЛАКСЕНА, МЕБИКАРА И ЭЛТАЦИНА) У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Р.М. ЗАСЛАВСКАЯ¹

Э.А. ЩЕРБАНЬ²

М.М. ТЕЙБЛЮМ³

С.И. ЛОГВИНЕНКО⁴

¹⁾ *Городская клиническая больница №60, г. Москва*

²⁾ *Областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород*

³⁾ *Московская страховая компания «Солидарность для жизни», Москва*

⁴⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

e-mail: andrejella@yandex.ru

Проведено исследование 62 больных (средний возраст 55.6±1.4 лет) в четырех рандомизированных группах больных с артериальной гипертензией (АГ) II-III стадии и ишемической болезнью сердца (ИБС). Первая группа пациентов получала традиционную терапию (ТТ): β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антиагреганты, диуретики и нитраты. Вторая группа на фоне ТТ получала мелаксен; третья группа – лечение с мебикаром; четвертая группа – лечение с элтацином. Была проведена оценка влияния погодных факторов на показатели артериального давления (АД). Величины метеофакторов получали из сервера «Погода России» (meteo.infospace.ru). Пациенты вели дневники, где субъективно оценивали свое состояние, а также проводили тест с 6-минутной ходьбой. Данные клинической симптоматики сопоставляли с результатами корреляционного анализа, который свидетельствует о влиянии погоды на состояние гемодинамики. У пациентов, получающих ТТ, между показателями гемодинамики и метеорологическими факторами выявлено 150 значимых корреляций. У пациентов, получающих лечение с мелатонином, выявлено соответственно 84 значимых корреляций; у пациентов, получающих лечение с мебикаром – 148; у пациентов, получающих лечение с элтацином – 97 значимых корреляций. Улучшение клинической симптоматики и субъективное улучшение самочувствия пациентов, получающих лечение с мелаксеном и элтацином, вероятно, связано с уменьшением влияния метеорологической активности на состояние гемодинамики пациентов с АГ и ИБС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, погодные факторы, метеопротективные свойства.

Введение. Высокая распространенность АГ и ИБС в мире, а также огромное социальное бремя этих заболеваний и их осложнений – основа поиска путей повышения эффективности лечения больных [1, 2, 3, 4]. До настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи, лечение больных АГ остается малоэффективным. Так, в реальной практике снижение повышенного АД до целевого уровня достигается лишь у 12-30% больных [5, 6]. Существует целый ряд причин, препятствующих достижению конечной цели гипотензивного лечения, одна из которых – метеозависимость [7, 8, 9].

Метеоиндуцированные колебания АД являются проявлением дезадаптации организма к внешним воздействиям в результате нейрогуморального дисбаланса [10, 11, 12]. Несмотря на различную и, к сожалению, в большинстве случаев неизвестную природу этого дисбаланса, его общая структура при АГ и пути медикаментозной коррекции в целом являются ясными. Воздействуя на соответствующие баро-, термо-, хемо- и другие рецепторы, метеорологические факторы вызывают активацию симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, изменяют выделение оксида азота и других вазоактивных эндотелиальных медиаторов, а также инициируют Ca²⁺-зависимые спастические реакции. В настоящее время на каждый из перечисленных механизмов метеопатической реакции имеются реальные возможности фармакологического воздействия с помощью применения β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов. Из приведенной схемы следует, что фармакологическая коррекция метеопатической реакции должна быть сбалансированной, т.е. проводиться с помощью нескольких препаратов или одним



препаратом, но с комплексным механизмом действия. Коррекция метеопатической реакции подразумевает тщательный контроль АД и применение специальных методических приемов, способных количественно оценить зависимость гипертензивной реакции от метеофактора. До настоящего времени исследования по фармакологической коррекции метеозависимости АГ и ИБС практически не проводились как в рамках отдельных, так и многоцентровых исследований [7]. Актуальным является изучение влияния метеофакторов на состояние гемодинамики пациентов с АГ и ИБС и поиск методов, позволяющих уменьшить влияние погодных факторов на состояние сердечно-сосудистой системы [13, 14].

Цель. Изучить корреляционные отношения между погодными факторами и показателями гемодинамики у пациентов с АГ в сочетании с ИБС, получающих традиционное лечение, лечение с мелаксеном, мебикаром и элтацином, и сопоставить полученные результаты с динамикой клинической симптоматики пациентов.

Материал и методы. Обследованы 4 рандомизированные группы пациентов, страдающих АГ II-III стадии в сочетании с ИБС. Первая (контрольная) группа состояла из 14 человек (средний возраст составил $59,4 \pm 1,5$ лет). АГ II стадии страдали 12 человек, III стадии – 2 пациента. Пятеро страдали стенокардией напряжения, у 1 пациента был постинфарктный кардиосклероз, у 8 – атеросклеротический кардиосклероз. Пациенты получали ТТ: β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антиагреганты, диуретики и нитраты при ангинозных болях. Вторая группа состояла из 17 человек (средний возраст $53,4 \pm 1,2$ лет). АГ I стадии страдал 1 пациент, II стадии – 14, а III стадии – 2 пациента. Двое страдали стенокардией напряжения, у 2 пациентов был постинфарктный кардиосклероз. Пациенты на фоне ТТ получали мелаксен («Unipharm, Inc.», USA) в дозе 3 мг в 22 часа. Третья группа состояла из 16 человек (средний возраст $55,6 \pm 1,8$ лет). АГ II стадии страдали 11 человек, АГ III стадии – 5 пациента. Трое больных страдали стенокардией напряжения, у одного был атеросклеротический кардиосклероз. Пациенты на фоне ТТ получали анксиолитик мебикар (производства ОАО «Татхимфармпрепараты») в дозе 0,3 мг по 1 таб. 3 раза в день. Четвертая группа больных состояла из 15 человек (средний возраст $54,1 \pm 1,6$ лет). АГ II стадии страдали 8 человек, АГ III стадии – 7 пациента. Трое больных страдали стенокардией напряжения, у 2 пациентов был постинфарктный кардиосклероз, у 3 – атеросклеротический кардиосклероз. Получали пациенты на фоне ТТ элтацин (НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва), представляющий комплекс заменимых аминокислот – глицина, L-глутаминовой кислоты и L-цистина в дозе 200 мг 3 раза в день.

Всем исследуемым пациентам проводили многодневное многократное измерение АД с использованием технологии самоконтроля. Определяли показатели систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового артериального давления (ПАД), среднего артериального давления (AD_{cp}), двойного произведения (ДП), а также частоту пульса в утренние (9:00) и вечерние (19:00) часы. Затем была проведена оценка влияния погодных факторов: температуры, атмосферного давления, относительной влажности, точки росы, облачности, направления и скорости ветра, а также магнитной активности на состояние сердечно-сосудистой системы. Корреляционному анализу подверглись показатели АД и пульса и погодные факторы во время измерения, накануне исследования, на следующий день, а также с учетом перепада параметров погоды. Величины метеофакторов получали из сервера «Погода России» (meteo.infospace.ru).

В течение всего периода наблюдения (в среднем около 3 недель) пациенты вели дневники, где субъективно оценивали свое состояние, учитывая частоту и продолжительность приступов головной боли и приступов стенокардии, количество нитратов, необходимых для купирования ангинозного приступа, жалобы на головокружение, тошноту, общую слабость, оценивали качество сна. При поступлении в стационар и при выписке пациентам проводили тест с 6-минутной ходьбой, который проводили в соответствии со стандартным протоколом, согласно которому пациентам предлагалось ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе, стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. В итоге определяли толерантность больного к физической нагрузке.

Результаты. Изучая влияние метеорологических факторов на состояние гемодинамики, были получены следующие результаты. Пациенты, получающие ТТ, подвержены влиянию многих погодных факторов. У обследуемых между показателями гемодинамики и метеорологическими факторами выявлено 150 значимых корреляций. Наибольшее влияние оказывает атмосферное давление, температура воздуха и точка росы. Незначительно влияет на показатели гемодинамики облачность, с параметрами нижней облачности корреляции не выявлено. Наиболее подвержены этому влиянию показатели пульса и ДП, измеренные как в утренние, так и в вечерние часы. В меньшей степени коррелируют с погодными факторами вечерние значения САД, ДАД и ПАД.

Пациенты, получающие комплексное лечение с мелатонином, менее подвержены влиянию погодных факторов. У обследуемых больных между показателями погоды и состоянием гемодинамики выявлено 84 значимых корреляций. Наибольшее влияние оказывает атмосферное давление и относительная влажность. В меньшей мере выявлено влияние облачности и направления ветра. Не выявлено корреляционных связей показателей гемодинамики с параметрами точки росы и скорости ветра. Наиболее подвержены погодному влиянию показатели пульса и ДП, измеренные в утренние часы. В меньшей степени коррелируют с погодными факторами утренние значения ДАД, АДср и вечерние показатели пульса.

Пациенты, получающие комплексное лечение с мебикаром, подвержены влиянию многих погодных факторов. У обследуемых между показателями гемодинамики и метеофакторами выявлено 148 значимых корреляций. Наибольшее влияние оказывает атмосферное давление, температура воздуха, относительная влажность и точка росы. Не выявлено корреляционных связей показателей гемодинамики пациентов с облачностью. Наиболее подвержены влиянию погоды утренние показатели САД, вечерние показатели САД, ДАД, АДср и ДП. В меньшей степени влияют метеофакторы на вечерние значения пульса.

Пациенты, получающие комплексное лечение с элтацином, менее подвержены влиянию погодных факторов по сравнению с первой группой больных, получающих ТТ. Выявлено 97 значимых корреляций, характеризующих влияние погоды на основные показатели гемодинамики. Наибольшее влияние оказывает атмосферное давление, температура воздуха, точка росы и скорость ветра. Практически не выявлено корреляционных связей показателей гемодинамики пациентов с облачностью. Наиболее подвержены влиянию погоды утренние показатели ДАД, АДср, вечерние показатели САД и АДср. В меньшей степени влияют метеофакторы на значения пульса и вечерние показатели ДП. Не выявлено корреляционных отношений утренних значений ДП с погодными факторами.

Изучение клинической симптоматики, в том числе субъективных показателей по данным дневников пациентов, дало следующие результаты. У пациентов первой группы проведенная ТТ оказалась эффективной с наступлением стойкого клинического эффекта на $6,3 \pm 0,9$ сутки. Под влиянием ТТ динамика клинической симптоматики проявилась улучшением общего самочувствия, уменьшением одышки при нагрузке, достоверным снижением частоты головных болей с $1,1 \pm 0,4$ до $0,5 \pm 0,2$ раз в сутки ($p < 0,05$) и их продолжительности с $57,9 \pm 22,0$ до $17,1 \pm 8,9$ минут ($p < 0,04$) (табл. 1). Количество ангинозных болей снизилось с $1,3 \pm 0,4$ до $0,4 \pm 0,2$ раз в течение суток ($p < 0,03$), их продолжительность – с $4,8 \pm 1,6$ до $1,0 \pm 0,5$ минут ($p < 0,02$). Отмечается достоверное уменьшение потребности в приеме нитроглицерина у пациентов с приступами ангинозных болей с $0,9 \pm 0,4$ до $0,4 \pm 0,2$ таблеток в день ($p < 0,05$). Исходные результаты теста с 6-ти минутной ходьбой свидетельствовали о снижении толерантности к физической нагрузке и соответствовали II функциональному классу хронической сердечной недостаточности. После проведенной ТТ отмечается улучшение результатов теста с $356,1 \pm 22,5$ до $384,3 \pm 21,7$ м ($p < 0,03$).

У пациентов второй группы под влиянием лечения с включением мелаксена стойкий клинический эффект наступил раньше, на $4,3 \pm 0,7$ сутки. Пациенты этой группы отмечали улучшение качества сна, уменьшение времени засыпания и количества ночных пробуждений.



Таблица 1

Динамика основных клинических показателей под влиянием традиционного лечения

Показатели	До лечения (n=14)		После лечения (n=14)		P<
	M±m	σ	M±m	σ	
ГБ в сутки	1,1±0,4	1,5	0,5±0,2	0,8	0,05*
ПГБ в сутки, мин	57,9±22,0	82,1	17,1±8,9	33,5	0,04*
КАБ в сутки	1,3±0,4	1,6	0,4±0,2	0,8	0,03*
ПАБ, мин	4,8±1,6	6,1	1,0±0,5	1,9	0,02*
КТН в сутки, шт	0,9±0,4	1,4	0,4±0,2	0,8	0,05*
6МТХ, м	356,1±22,5	84,4	384,3±21,7	81,2	0,03*

Примечание (в этой и других таблицах): ГБ- частота головных болей, ПГБ- продолжительность головной боли, КАБ- количество ангинозных болей, ПАБ- продолжительность ангинозных болей, КТН- количество таблеток нитроглицерина, 6МТХ- тест с 6-минутной ходьбой.

Используемый для статистической обработки критерий Стьюдента требует расчета среднего значения исследуемого показателя. Показатель частоты головных болей, количества ангинозных болей – условная средняя величина, означает абстрактное значение.

Положительная динамика клинической симптоматики проявилась более выраженным статистически достоверным снижением частоты головных болей с 1,3±0,4 до 0,2±0,1 раз в сутки (p<0,007) и их продолжительности с 74,1±22,6 до 10,6±5,5 минут (p<0,007) (табл. 2). Количество ангинозных болей снизилось с 0,6±0,3 до 0,2±0,09 раз в течение суток (p<0,05), их продолжительность – с 2,1±0,9 до 0,2±0,1 минут (p<0,05). Количество потребляемых таблеток нитроглицерина в сутки снизилось с 0,5±0,3 до 0,1±0,08 (p<0,05). Исходные результаты теста с 6-минутной ходьбой свидетельствовали о снижении толерантности к физической нагрузке и соответствовали I-II функциональному классу хронической сердечной недостаточности. После проведенного лечения с включением мелаксена отмечается улучшение результатов теста с 423,5±6,8 до 455,3±8,1 м (p<0,002). Толерантность больных к физической нагрузке выросла и результаты теста соответствовали I функциональному классу хронической сердечной недостаточности.

Таблица 2

Динамика основных клинических показателей под влиянием лечения с мелаксеном

Показатели	До лечения (n=17)		После лечения (n=17)		P<
	M±m	σ	M±m	σ	
ГБ в сутки	1,3±0,4	1,6	0,2±0,1	0,5	0,007**
ПГБ в сутки, мин	74,1±22,6	93,2	10,6±5,5	22,9	0,007**
КАБ в сутки	0,6±0,3	1,1	0,2±0,09	0,4	0,05*
ПАБ, мин	2,1±0,9	4,0	0,2±0,1	0,6	0,05*
КТН в сутки, шт	0,5±0,3	1,0	0,1±0,08	0,3	0,05*
6МТХ, м	423,5±6,8	28,1	455,3±8,1	33,5	0,002**

Проведенная терапия с включением меликара у пациентов третьей группы оказалась эффективной с наступлением стойкого клинического эффекта на 5,2±0,3 сутки, о чем свидетельствуют благоприятные изменения клинических показателей (табл.3). Частота головных болей снизилась с 1,5±0,5 до 0,3±0,1 раз в сутки (p<0,03) и их продолжительность с 78,8±28,7 до 16,9±7,9 минут (p<0,03). Количество ангинозных болей снизилось с 0,9±0,4 до 0,1±0,08 раз в течение суток (p<0,05), их продолжительность – с 3,4±1,5 до 0,4±0,3 минут (p<0,05). Количество потребляемых таблеток нитроглицерина в сутки снизилось с 0,9±0,4 до 0,06±0,06 (p<0,05). Исходные



результаты теста с 6-минутной ходьбой свидетельствовали о снижении толерантности к физической нагрузке и соответствовали II функциональному классу хронической сердечной недостаточности. После проведенного лечения с включением мебикара отмечается увеличение толерантности больных к физической нагрузке в виде улучшения результатов теста с $375,6 \pm 16,9$ до $415,0 \pm 10,7$ м ($p < 0,01$).

Таблица 3

Динамика основных клинических показателей под влиянием лечения с мебикаром

Показатели	До лечения (n=16)		После лечения (n=16)		P<
	M±m	σ	M±m	σ	
ГБ в сутки	1,5±0,5	2,2	0,3±0,1	0,6	0,03*
ПГБ в сутки, мин	78,8±28,7	114,7	16,9±7,9	31,8	0,03*
КАБ в сутки	0,9±0,4	1,5	0,1±0,08	0,3	0,05*
ПАБ, мин	3,4±1,5	6,1	0,4±0,3	1,3	0,05*
КТН в сутки, шт	0,9±0,4	1,6	0,06±0,06	0,2	0,05*
6МТХ, м	375,6±16,9	67,6	415,0±10,7	42,7	0,01**

У пациентов четвертой группы проведенное лечение с элтацином оказалось эффективным с наступлением стойкого клинического эффекта на $4,9 \pm 0,9$ сутки. Динамика клинической симптоматики проявилась достоверным снижением частоты головных болей с $1,6 \pm 0,6$ до $0,3 \pm 0,2$ раз в сутки ($p < 0,02$) и их продолжительности с $68,0 \pm 23,8$ до $13,0 \pm 7,6$ минут ($p < 0,02$) (табл.4). Количество ангинозных болей снизилось с $1,0 \pm 0,5$ до $0,1 \pm 0,09$ раз в течение суток ($p < 0,05$), их продолжительность – с $3,5 \pm 1,6$ до $0,2 \pm 0,1$ минут ($p < 0,05$). Отмечается достоверное уменьшение потребности в приеме нитроглицерина у пациентов с приступами ангинозных болей с $1,1 \pm 0,5$ до $0,07 \pm 0,07$ таблеток в день ($p < 0,05$). Исходные результаты теста с 6-ти минутной ходьбой свидетельствовали о снижении толерантности к физической нагрузке и соответствовали II функциональному классу хронической сердечной недостаточности. После проведенного лечения с элтацином отмечается улучшение результатов теста с $384,0 \pm 11,7$ до $413,3 \pm 9,5$ м ($p < 0,002$).

Таблица 4

Динамика основных клинических показателей под влиянием лечения с элтацином

Показатели	До лечения (n=15)		После лечения (n=15)		P<
	M±m	σ	M±m	σ	
ГБ в сутки	1,6±0,6	2,1	0,3±0,2	0,6	0,02*
ПГБ в сутки, мин	68,0±23,8	92,1	13,0±7,6	29,4	0,02*
КАБ в сутки	1,0±0,5	1,87	0,1±0,09	0,4	0,05*
ПАБ, мин	3,5±1,6	6,3	0,2±0,1	0,6	0,05*
КТН в сутки, шт	1,1±0,5	1,9	0,07±0,07	0,3	0,05*
6МТХ, м	384,0±11,7	45,4	413,3±9,5	36,8	0,002**

Выводы. Полученные результаты корреляционного анализа показателей гемодинамики и погодных условий свидетельствуют о метеопротективном действии мелаксена и элтацина. Выявлены адаптогенные свойства нейрого르몬а эпифиза мелатонина (мелаксена) и комплекса заменимых аминокислот – элтацина. Пациенты, получающие мелаксен, практически по всем субъективным показателям чувствовали себя значительно лучше. Более раннее время наступления стойкого клинического эффекта, наиболее положительная динамика клинических показателей свидетельствуют о значимом терапевтическом эффекте лечения с включением мелаксена. Это сопровождается наименьшим числом корреляционных связей между



показателями гемодинамики и метеорологическими факторами, что говорит об уменьшении влияния погоды на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ и ИБС. Раннее время наступления стойкого клинического эффекта, положительная динамика клинических показателей также свидетельствуют о существенном терапевтическом эффекте лечения с включением элтацина. Это тоже сопровождается уменьшением числа корреляционных связей между показателями гемодинамики и метеорологическими факторами. Можно предположить, что улучшение клинической симптоматики и субъективное улучшение самочувствия пациентов связано с уменьшением влияния параметров метеорологической активности на состояние гемодинамики пациентов с АГ и ИБС.

Литература

1. Гогин, Е.Е. Диагностика и выбор лечения у больных с артериальной гипертензией / Е.Е. Гогин // Клиническая медицина. – 2010. – №4. – С.10-17.
2. Комитет экспертов ВНОК // Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2004. – С.1-20.
3. Шальнова, С.А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинко-эпидемиологических исследований) / С.А. Шальнов, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83, №1. – С.8-12.
4. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern) / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2003. – №5. – С.9-15.
5. Савенков, М.П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертензией./М.П. Савенков// Consilium Medicum. –2005.– Т.7.– №5.– С.3-6.
6. Чазова, И.Е. От идеи к клинической практике: первые результаты Российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА) / И.Е. Чазова, Ю.Н. Беленков // Consilium Medicum.- 2004.- Приложение №2. – С.3-7.
7. Савенков, М.П. Фармакологическая коррекция метеопатических реакций у больных с артериальной гипертензией./ М.П. Савенков, С.Н. Иванов, Т.Е. Сафонова // Журнал для врачей «Трудный пациент».- 2007. – Т.5. – №3. – С.17-20.
8. Seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure.// Hypertension.– 2003.– Vol.42.– P.1206-1252.
9. К вопросам влияния геомагнитной и метеорологической активности на больных артериальной гипертензией./Т.А. Зенченко[и др.]// Клиническая медицина. –2007. –№1. – С. 31-35.
10. Зенченко, Т.А. Методика оценки индивидуальной метео- и магниточувствительности организма человека и ее применение на различных географических широтах / Т.А. Зенченко, Мерзлый, А.М., Л.В. Поскотинова // Экология человека. – 2009. – №10. – С.3-11.
11. Зуннунов, З.Р. Основные этиологические факторы, патогенетические механизмы и клинические формы метеопатических реакций /З.Р. Зуннунов // Вопросы курортологии. – 2002. –№6. – С.5-9.
12. Предварительные результаты анализа связи динамики параметров микроциркуляторного кровотока с особенностями геомагнитной обстановки / А.Г. Рехтина [и др.] // Сборник докладов II Международной конференции “Человек и электромагнитные поля». – Саров. – 28 мая–1 июня 2007. – С.200-207.
13. Заславская, Р.М. Влияние погодных факторов на показатели гемодинамики у лиц с нормальным и пониженным артериальным давлением / Р.М. Заславская, Э.А. Щербань, С.И. Логвиненко // Эколого-физиологические проблемы адаптации : материалы XIV Междунар. симпоз., Москва, 9-10 апр. 2009 г. / [редкол.: Н.А. Агаджанян и др.]. – М., 2009. – С. 206-207.
14. Предварительные данные по изучению влияния погодных факторов на показатели гемодинамики больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца при традиционном лечении и комплексном лечении с мелаксеном / Р.М. Заславская [и др.]// Вестник Российского университета дружбы народов. Сер. Медицина. – 2009. – № 4. – С. 290-293.

RESEARCH OF METEOPROTECTIVE PROPERTIES OF MEDICINES WITH ADAPTOGENIC ACTIVITY (MELAXEN, MEBICAR, ELTACIN) IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ISCHEMIC HEART DISEASE

R.M. ZASLAVSKAYA¹
E.A. SHCHERBAN²
M.M. TEIBLUM³
S.I. LOGVINENKO⁴

¹⁾ *Hospital №60, Moscow*

²⁾ *Regional clinical hospital of St. Ioasaf, Belgorod*

³⁾ *Insurance Company "Solidarity for Life", Moscow*

⁴⁾ *Belgorod National Research University*

e-mail: andreyella@yandex.ru

62 patients (middle age 55.6 ± 1.4) with arterial hypertension and ischemic heart disease were investigated. The 1st group (14 patients) received traditional therapy (TT), including inhibitors of ACE, β -adrenoblockers, calcium antagonists and diuretics. The 2nd group of 17 patients obtained melaxen, the 3rd group of 16 patients – mebicar, the 4th group of 15 patients – eltacin on the background of TT. The correlation analysis between hemodynamic parameters and weather factors were done. The weather factors were received from server "Weather of Russia" (meteo.infospace.ru). patients kept a diary, they wrote down a time of head attack, heart attack and other. patients were examined by 6 minutes walking test. The clinic data were compared with correlation analysis results, which testified to a weather influence on the hemodynamic condition. 150 correlations between hemodynamic factors and weather parameters were revealed in patients of the 1st group received traditional therapy. 84 correlations were revealed in patients of the 2nd group obtained melaxen. 148 correlations were revealed in patients of the 3rd group obtained mebicar. 97 correlations were revealed in patients of the 4th group obtained eltacin. Improvement of clinical symptomatology and subjective improvement of patients state receiving treatment by melaxen and eltacin possibly connected with the reduction of meteorological activity to the state of patients hemodynamics.

Key words: arterial blood pressure, ischemic heart disease, weather factors, meteoprotective qualities.



УДК 616.155.392.8-036.12-097

АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА HLA-DRB1 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Е.Г. ОВСЯННИКОВА
З.М. ИСРАПИЛОВА
Л.В. ЗАКЛЯКОВА

*Астраханская
государственная
медицинская академия*

e-mail: agma@astranet.ru

В статье изложены данные о применении иммуногенетического метода для прогнозирования течения хронического миелолейкоза (ХМЛ). Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие, в лечении больных ХМЛ, остается часть больных, не отвечающих на лечение гливеком. Было изучено распределение аллелей гена HLA-DRB1 у 50 больных ХМЛ. В результате исследования определено, что маркерами благоприятного прогноза хронического миелолейкоза с развитием оптимального ответа на терапию гливеком через 6 месяцев терапии являются специфичности DRB1*17(03), DRB1*15(02). Неблагоприятный прогноз течения заболевания маркируется специфичностями DRB1*11(05), DRB1*12(05).

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, гливек, HLA-DRB1.

Проблема резистентности к лечению гливеком больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) чрезвычайно актуальна. Несмотря на таргетность терапии, у части больных заболевание прогрессирует до бластного криза [5, 6]. Это определяет необходимость поиска дополнительных прогностических критериев.

Иммуногенетические маркеры ранее изучались с помощью определения антигенного профиля HLA I класса. Использование ДНК – типирования с применением ПЦР позволило идентифицировать 1353 HLA-аллелей II класса [7]. Регион D содержит локусы: DR, DQ, DP, DM, DO, DNA. Наибольшим полиморфизмом обладают локусы HLA-B: 2069 аллелей и HLA-DRB: 873 аллелей [7]. Наиболее полиморфным является ген DRB1, который детерминирует специфичности DR1-DR18. Специфичность абсолютного большинства DRB-аллелей связана с полиморфизмом именно DRB1 гена [3]. Расположение молекул HLA класса II, определяющих аллельную специфичность непосредственно в антигенраспознающей области, является одним из основных механизмов, лежащих в основе развития ассоциированных с HLA заболеваний [2].

Особенностью иммуногенетических исследований является то обстоятельство, что данные, полученные в одной этнической группе, но проживающей в другой геногеографической зоне, могут отличаться. Это объясняется чрезмерным полиморфизмом системы HLA, возможностью межрасовых, межэтнических, а также и внутриэтнических различий [3].

В настоящее время иммуногенетическое исследование используется не только для определения предрасположенности к развитию патологии, но и прогнозирования течения и исходов заболеваний [1, 2, 3, 4]. Именно с этих позиций, для реализации одной из задач нашего исследования мы провели изучение аллельного полиморфизма гена DRB1 у больных хроническим миелолейкозом на различных этапах лечения гливеком.

В России вопрос иммуногенетической предрасположенности к ХМЛ в последние годы освещен группой московских ученых, именно в их исследованиях впервые были озвучены некоторые положительные и отрицательные связи продуктов HLA II класса с хроническим миелолейкозом [4].

С применением в иммуногенетической практике полимеразной цепной реакции значительно расширились возможности диагностики и прогнозирования заболеваний, в частности, ХМЛ. Выявление иммуногенетических маркеров предрасположенности или резистентности к ХМЛ чрезвычайно важно и позволит при установлении диагноза выработать наиболее оптимальный, индивидуальный алгоритм ведения больного.



Цель исследования. Определить иммуногенетические маркеры прогноза хронического миелолейкоза у больных, получавших лечение гливеком в течение 6 месяцев.

Материалы и методы. В исследование включены 50 больных ХМЛ русской национальности, получавших лечение гливеком в течение 6 месяцев. Возраст больных колебался от 23 до 78 лет. Средний возраст составлял $50,3 \pm 15,0$ лет, соотношение мужчин и женщин в исследовании 1:1. Продолжительность заболевания до начала терапии гливеком была от 0 до 87 месяцев. В качестве контрольных данных были использованы результаты генотипирования 94 доноров – жителей г.Астрахани русской национальности [1].

Все больные имели клинико-морфологическое и цитогенетическое подтверждение диагноза хронического миелолейкоза. Характер ответа на лечение определялся согласно критериям Европейского общества по изучению хронического миелолейкоза European Leukemia Net (ELN-2009) [8].

В процессе работы проводились молекулярно-генетические исследования крови методом ПЦР в реальном времени (количественная оценка экспрессии химерного гена BCR-ABL типа p210), ДНК-типирование с помощью метода ПЦР (определение генов HLA II класса); исследования костного мозга: цитологические (миелограмма), цитохимические, цитогенетические (определение транслокации t(9;22)(q34;q11), молекулярно-цитогенетические (флуоресцентная in situ гибридизация хромосом (FISH) с ДНК зондом к слитному гену BCR- ABL).

Для определения показателя достоверности результатов был использован непараметрический критерий – χ^2 . Критерий χ^2 вычислялся по формуле Holdene. Учитывая малый объем выборок, была применена модифицированная формула с поправкой Yates на непрерывность выборки. Значение χ^2 , превышающее 3,841 (что соответствует $p < 0,05$) рассматривалось как показатель достоверной разницы между частотами в сравниваемых группах. Использовался показатель силы ассоциации – RR (relative risk) – относительный риск, этиологической фракции – EF (для $RR > 1$), превентивной фракции – PF (для $RR < 1$). Величина RR, равная 1, указывает на отсутствие ассоциации. $RR > 1$ (положительная ассоциация) означает, что ген чаще встречается у больных; если $RR < 1$, это указывает на снижение частоты гена у больных.

Результаты исследования и обсуждение. С целью поиска ассоциативных связей продуктов генов HLA и риском развития неудачи терапии гливеком нами был проведен анализ аллельного полиморфизма у больных ХМЛ с различным видом ответа на терапию. На первом этапе мы проанализировали ответ на терапию в срок 6 месяцев лечения гливеком (табл. 1).

Таблица 1

Ассоциации аллелей HLA-DRB1 у больных ХМЛ с оптимальным ответом через 6 месяцев терапии гливеком

Аллели HLA	Оптимальный ответ n=27		Контроль n=94		χ^2	RR	EF	PF
	N	%	N	%				
DRB1*01	3	11,1	14	14,9	0,66	0,79	-	0,029
DRB1*15(02)	6	22,2	27	28,7	0,84	0,74	-	0,076
DRB1*16(02)	4	14,8	5	5,3	1,54	3,12	0,101	-
DRB1*17(03)	8	29,6	10	10,6	4,57 $p < 0,05$	3,51	0,212	-
DRB1*04	2	7,4	19	20,2	3,37	0,38	-	0,109
DRB1*11(05)	6	22,2	31	32,9	1,71	0,61	-	0,134
DRB1*12(05)	0	0	3	3,2	2,70	0,48	0	0
DRB1*13(06)	6	22,2	36	38,3	3,16	0,48	-	0,208
DRB1*14(06)	0	0	0	0	-	-	-	-
DRB1*07	11	40,7	30	31,9	0,39	1,47	0,131	-
DRB1*08	4	14,8	4	4,3	2,27	3,85	0,110	-
DRB1*09	2	7,4	5	5,3	0,00	1,60	0,028	-
DRB1*10	0	0	3	3,2	2,70	0,48	0	0
DRB1*x	2	7,4	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-

Примечание: Н/Д – нет данных



Как видно из табл. 1, статистически значимым было повышение в группе больных ХМЛ с оптимальным ответом через 6 месяцев терапии группы аллелей DRB1*17(03) по сравнению с контрольной группой (29,6% против 10,6% (RR-3,51, EF-0,212, $p < 0,05$). Затем мы проанализировали распределение генов HLA у больных, не достигших оптимального ответа через 6 месяцев терапии гливекком. В эту группу мы объединили больных с неудачей терапии и субоптимальным ответом на терапию, согласно критериям ELN-2009 (табл.2).

Таблица 2

Ассоциации аллелей HLA-DRB1 у больных ХМЛ, не достигших оптимального ответа через 6 месяцев терапии гливекком

Аллели HLA	Неудача терапии n=23		Контроль n=94		χ^2	RR	EF	PF
	n	%	N	%				
DRB1*01	6	26,1	14	14,9	0,94	2,06	0,134	-
DRB1*15(02)	2	8,7	27	28,7	5,12 $p < 0,025$	0,29	-	0,183
DRB1*16(02)	1	4,3	5	5,3	0,51	1,08	0,003	-
DRB1*17(03)	2	8,7	10	10,6	0,43	0,94	-	0,006
DRB1*04	5	21,7	19	20,2	0,02	1,15	0,029	-
DRB1*11(05)	11	47,8	31	32,9	1,18	1,85	0,220	-
DRB1*12(05)	2	8,7	3	3,2	0,35	3,04	0,058	-
DRB1*13(06)	5	21,7	36	38,3	3,01	0,48	-	0,210
DRB1*14(06)	3	13	0	0	7,90 $p < 0,005$	32,3	0,126	-
DRB1*07	6	26,1	30	31,9	0,63	0,79	-	0,072
DRB1*08	0	0	4	4,3	2,71	0,43	0	0
DRB1*09	1	4,3	5	5,3	0,51	1,08	0,003	-
DRB1*10	0	0	3	3,2	2,57	0,56	0	0
DRB1*x	2	8,7	Н/Д	Н/Д	-	-	-	-

Примечание: Н/Д – нет данных

Как представлено в табл. 2, у больных ХМЛ, не достигших оптимального ответа через 6 месяцев терапии гливекком, имеется достоверное повышение по сравнению с контролем частоты HLA-DRB1*14(06) – 13% против 0% (RR-32,3, EF-0,126, $p < 0,005$) и снижение HLA-DRB1*15(02) – 8,7% против 28,7% (RR-0,29, PF-0,183, $p < 0,025$). Далее мы сравнили частоту генов в обеих группах (табл.3).

Таблица 3

Сравнительный анализ генного профиля HLA -DRB1 у больных ХМЛ через 6 месяцев терапии гливекком

Аллели HLA	Оптимальный ответ n=27		Неудача терапии n=23		χ^2	RR	EF	PF
	n	%	N	%				
DRB1*01	3	11,1	6	26,1	3,04	0,38	-	0,155
DRB1*15(02)	6	22,2	2	8,7	0,83	2,60	0,137	-
DRB1*16(02)	4	14,8	1	4,3	0,57	2,87	0,097	-
DRB1*17(03)	8	29,6	2	8,7	2,22	3,75	0,217	-
DRB1*04	2	7,4	5	21,7	3,48	0,33	-	0,133
DRB1*11(05)	6	22,2	11	47,8	4,86 $p < 0,05$	0,33	-	0,348
DRB1*12(05)	0	0	2	8,7	5,23 $p < 0,025$	0,16	0	0
DRB1*13(06)	6	22,2	5	21,7	0,09	1,02	0,004	-
DRB1*14(06)	0	0	3	13	6,41 $p < 0,025$	0,11	0	0
DRB1*07	11	40,7	6	26,1	0,63	1,88	0,190	-
DRB1*08	4	14,8	0	0	1,96	9,00	0,132	-
DRB1*09	2	7,4	1	4,3	0,02	1,47	0,024	-
DRB1*10	0	0	0	0	-	-	-	-
DRB1*x	2	7,4	2	8,7	0,48	0,84	-	0,014

Из табл. 3 следует, что при сравнительном анализе генного профиля HLA-DRB1 у больных ХМЛ с различным ответом на терапию гливекком через 6 месяцев в группе с оптимальным ответом регистрируется достоверное снижение по сравнению с группой неудачи терапии HLA-DRB1*11(05) – 22,2% против 47,8% (RR-0,33, PF-0,348, $p < 0,05$), HLA-DRB1*12(05) – 0% против 8,7% (RR-0,16, $p < 0,025$), HLA-DRB1*14(06) – 0% против 13% (RR-0,11, $p < 0,025$).

Выводы. Маркерами благоприятного прогноза с развитием оптимального ответа на терапию гливекком через 6 месяцев терапии являются специфичности DRB1*17(03), DRB1*15(02). Неблагоприятный прогноз маркируется специфичностями DRB1*11(05), DRB1*12(05), DRB1*14(06). Иммуногенетическое исследование может быть использовано в качестве дополнительного метода для прогноза хронического миелолейкоза.

Литература

1. Иммуногенетические маркеры предрасположенности к лепре у русских жителей Астраханского региона / Л.В. Сароянц, М.Н. Болдырева, И.А. Гуськова и др. // Иммунология. – 2005. – №5. – С.263-267.
2. Попов, Е.А. Иммуногенетические аспекты хронических заболеваний печени (патогенез, клиника, диагностика): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е.А. Попов; -Волгоград, 2004. – 42 с.
3. Хаитов, Р.М. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека / Р.М. Хаитов, И.И. Дедов, М.Н. Болдырева // Молекулярная медицина. 2006. – № 3. – С. 47-51.
4. Хамаганова, Е.Г. Молекулярные механизмы ассоциаций HLA-системы с резистентностью к развитию хронического миелолейкоза / Е.Г. Хамаганова, Ю.М. Зарецкая // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 1. – С. 12-17.
5. Хронический миелолейкоз – до и после применения иматиниба (часть I) / Е.Г. Ломаиа, Д.В. Моторин, Е.Г. Романова, А.Ю. Зарицкий // Онкогематология. – 2009. – №2. – С.4-16.
6. Эффективность терапии иматиниба мезилатом (Гливекком) в хронической фазе миелолейкоза/ Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. // Терапевтический архив. – 2003. – № 8. – С. 62-67.
7. Available from: www.ebi.ac.uk/imgt/HLA
8. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. / М. Vaccarani [et al.] // J Clin Oncol 2009;27(35):6041–51.

ANALYSIS OF DISTRIBUTION OF ALLELES OF HLA- DRB1 GENE AT PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

E.G. OVSYANNIKOVA
Z.M. ISRAPILOVA
L.V. ZAKLYAKOVA

Astrakhan State Medical Academy

e-mail: agma@astranet.ru

The article deals with the data on the use of immunogenetic method for prognosis of chronic myeloid leukemia. Despite the considerable progress, made in the last decade, in the treatment of CML patients, there are some patient, who do not respond to Gleevec treatment. The distribution of alleles of HLA- DRB1 gene in 50 CML patients were studied. The study determined that favorable prognosis markers of CML with development of an optimal response to the Gleevec therapy after 6 months of therapy are specificities DRB1 *11(05), DRB1 *12(05).

Key words: chronic myeloid leukemia, Gleevec, HLA- DRB1



УДК 618.3-06:618.3-008:615.03

ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА АНТИРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ БИОАНТИОКСИДАНТОВ ТРАНСФЕРРИНА И ФЕРРИТИНА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

С.А. КУЛАКОВА¹
П.А. КАРПОВ²
А.П. ГРИГОРЕНКО²

*¹⁾ Областная клиническая
больница Святителя Иосафа,
г. Белгород*

*²⁾ Белгородский государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: kafedra_ag@mail.ru

У 61 женщины с преэклампсией изучено состояние естественной антирадикальной защиты по активности в сыворотке крови трансферрина и ферритина, а также динамики их содержания под влиянием реамберина при беременности и в послеродовом периоде. Достоверно доказано повышение концентрации трансферрина под влиянием реамберина, что может служить прогностическим критерием эффективности лечения.

Ключевые слова: тяжёлая преэклампсия, антирадикальная защита, реамберин, биоантиоксиданты трансферрин и ферритин, прогностические критерии эффективности лечения.

Преэклампсия является одним из главных причинных факторов материнской, перинатальной заболеваемости и смертности [12, 16].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что большинство пациенток с осложненным гестозом погибают от тяжёлой, сочетанной, рано начавшейся и длительно протекающей преэклампсии [11, 14].

Тяжёлые формы преэклампсии относят к критическим состояниям, при которых закономерно развивается полиорганная дисфункция/полиорганная недостаточность [6, 7, 15] на фоне истощения антиоксидантной системы и нарастания перекисного окисления липидов [6, 13]. Летальность от синдрома полиорганной дисфункции/полиорганной недостаточности (ПОД/ПОН) остаётся по-прежнему высокой и варьирует от 35 до 70%. Тяжёлая преэклампсия, осложненная ПОД/ПОН вызывает существенные расстройства многих функциональных систем организма: центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, выделительной, гемостаза, пищеварительной и др. В конечном итоге патологические полиорганные расстройства в организме беременной женщины приводят к выраженным метаболическим нарушениям [7], в основе которых лежит оксидантный стресс [6]. При этом происходят не только серьезные сдвиги в белковом, жировом и углеводном обменах, но и выраженный дисбаланс водно-электролитного и кислотно-основного состояния, что инициирует возникновение метаболического ацидоза [1], а в ряде случаев некомпенсированного метаболического алкалоза, и, в последующем, эндотоксемии.

Вместе с тем, неоднозначна роль некоторых естественных биоантиоксидантов и транспортных белков, например, трансферрина и ферритина у больных с преэклампсией [3, 8].

В целом механизм действия антиоксидантов на гидроперекиси липидов (ГПЛ) и свободные радикалы заключается в замене активного радикала на малоактивный радикал антиоксиданта и инактивация его [4, 5]. Непосредственно трансферрин, являясь белком сыворотки крови, как антиоксидант [3, 8], действует косвенно, через взаимодействие с ионами железа. Антиоксидантные свойства его объясняют способностью захватывать ионы Fe^{+2} , необходимые для инициирования перекисного окисления липидов (ПОЛ). Затем внутриклеточное железо связывается с ферритином в цитозоле клетки.

Следует отметить, что в отличие от других природных антиоксидантов (супероксиддисмутаза, церулоплазмина и др.), роль которых хорошо изучена при различных метаболических нарушениях, информация о значимости трансферрина в

реакциях антиоксидантной защиты явно недостаточна, а при метаболических нарушениях у больных с тяжёлой преэклампсией она практически отсутствует.

В связи с этим методы традиционной коррекции метаболических нарушений, которые в значительной степени определяют тяжесть эндогенной интоксикации, не всегда обеспечивают ожидаемый терапевтический результат [10, 17]. Исследования в медицинской практике критических состояний свидетельствуют о высокой антиоксидантной активности катиона янтарной кислоты (сукцинат натрия) в виде полиионного препарата реамберина [10], способного быстро снижать скорость свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран (антиоксидантный эффект), и тем самым уменьшать выраженность метаболических нарушений. Сукцинат натрия является промежуточным естественным метаболитом янтарной кислоты, которая непосредственно участвует в реализации противогипоксического действия, как ключевого фактора ускоряющего реакции в цикле трикарбоновых кислот и при этом снижает уровень лактата при гипоксии (антигипоксанта́нный эффект), а также обладает энергопротективным действием. Кроме того, сукцинат натрия стимулирует синтез церулоплазмينا, как фактора, определяющего лабильную антиоксидантную систему организма [2, 9, 15]. При этом остается неясной роль антиоксиданта реамберина на диагностику концентрации трансферрина в сыворотке крови больных с тяжелой преэклампсией и возможностью использования трансферрина и ферритина в качестве прогностического антиоксидантного фактора эффективности проводимой метаболической коррекции.

Цель исследования: Определение критериев оценки эффективности антиоксидантной (метаболической) терапии реамберином на основе динамики показателей трансферрина и ферритина.

Задачи исследования:

1. Изучение динамики концентрации в крови транспортных белков с биоантиоксидантной активностью – трансферрина и ферритина у больных с тяжёлой преэклампсией.
2. Определение степени влияния терапии реамберином на динамику концентрации показателей трансферрина и ферритина.
3. Изучить возможность использования показателей трансферрина и ферритина в качестве прогностического критерия эффективности лечения.

Материал и методы. Нами были обследованы 61 беременная женщина с тяжёлой преэклампсией и 25 здоровых беременных группы контроля. Для удобства анализа материалов были выделены 3 клинические группы:

1. Основная группа (n=37) – беременные с тяжёлой преэклампсией получали Реамберин в составе комплексной интенсивной терапии (ИТ), 12 из них проводился плазмаферез.
2. Группа сравнения (n=24) – беременные с тяжёлой преэклампсией получали стандартную ИТ, 8 из них проводился плазмаферез.
3. Контрольная группа (n=25) – практически здоровые беременные женщины.

Пациентки клинических групп были идентичны по общим факторам: возрасту, росту, весу, паритету, гинекологической и экстрагенитальной заболеваемости ($p > 0,5$).

Для оценки степени тяжести состояния пациенток мы использовали балльную шкалу оценки тяжести преэклампсии по Goeke в модификации Г.М.Савельевой (2000) с выделением трёх степеней тяжести.

Все женщины наблюдались в условиях анестезиолого-реанимационного отделения. Обследование их проводилось в соответствии с «Отраслевыми стандартами объёмов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии» на основании приказа МЗ РФ №323 (1999), с обязательной консультацией терапевтом, офтальмологом, неврологом и, по показаниям, другими специалистами.

О состоянии обмена железа в организме судили по содержанию трансферрина и ферритина в сыворотке крови. Исследование содержания в сыворотке крови трансферрина и ферритина проводилось в сравнительном аспекте перед родоразрешением до начала лечения реамберином (1 сутки), а также после родоразрешения (3 и 5 сутки).



Исследование уровня трансферрина проводилось методом иммунотурбидиметрии в сыворотке крови на анализаторе OLYMPUS с использованием тест-систем RANDOX (единицы измерения – г/л). Метод определения ферритина был также иммунотурбидиметрический на анализаторе Кобас-Интегра 400/700/800 (единицы измерения – нг/мл).

Для статистической обработки данных клинических и лабораторных исследований применяли программу Statistica v.6.0. Для получения обобщённой характеристики изучаемой величины у всех больных данной группы вычисляли среднее арифметическое значение (M) и его ошибку (m). Достоверность различия между средними показателями определяли по U-критерию Манна-Уитни.

Интенсивную терапию тяжёлой преэклампсии проводили в соответствии с «Отраслевыми стандартами объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (1999), с учётом их коррекции на региональном уровне (дополнительно использовался плазмаферез).

В комплекс интенсивной терапии больным основной группы включали реамберин в дозе 5-7 мл/кг массы тела 1,5% раствора внутривенно со скоростью 40 капель/мин один раз в сутки, в течение 1-3 суток до родоразрешения и 2 суток после родоразрешения.

Результаты и их обсуждение. При анализе содержания трансферрина и ферритина у больных с тяжёлой преэклампсией оценивали состояние их естественной биоантиоксидантной активности. Характер содержания трансферрина и ферритина при поступлении женщин в ОРИТ представлен в таблице 1.

Таблица 1

Содержание биоантиоксидантов в плазме крови при поступлении

Клинические группы	Показатель трансферрина, г/л	Показатель ферритина, нг/мл
1) Основная (n=37)	1,8±0,16*	34,99±5,23*
2) Группа сравнения (n=24)	1,77±0,16**	35,21±14,83**
3) Контрольная (n=25)	3,11±0,28	15,74±3,36

Примечание: * – $p < 0,05$ для 1 и 3 группы, ** – $p < 0,05$ для 2 и 3 группы.

Анализируя данные табл. 1, было отмечено отсутствие достоверной разницы показателей трансферрина и ферритина между основной группой и группой сравнения ($p=0,46$ и $p=0,15$ соответственно). Также было выявлено значительное (в 1,7 раза) снижение показателя трансферрина у больных с тяжёлой преэклампсией, тогда как показатель ферритина был выше у этих пациенток практически в 2 раза по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,0001$).

В связи с этим можно заключить, что у больных с тяжёлой преэклампсией истощаются резервы естественной антиоксидантной активности, выражающееся значительным снижением концентрации в крови трансферрина ($p < 0,0001$).

Исследование содержания трансферрина и ферритина у больных с тяжёлой преэклампсией было проведено на фоне интенсивной терапии с использованием реамберина. Характер содержания трансферрина и ферритина в динамике лечения реамберинотерапией представлен в табл. 2.

Таблица 2

Содержание биоантиоксидантов в плазме крови на фоне лечения

Клинические группы	Показатель трансферрина, г/л			Показатель ферритина, нг/мл		
	Сутки лечения			Сутки лечения		
	1-е	3-и	5-е	1-е	3-и	5-е
Основная (n=37)	1,8±0,16	2,57±0,26*	2,26±0,13*	34,94±7,8	70,79±18,25*	61,12±11,7*
Группа сравнения (n=24)	1,67±0,21	1,61±0,19	1,63±0,35	35,61±4,53	35,95±14,97	59,73±17,8
Общий групповой показатель трансферрина			и ферритина при поступлении			
1,78±0,15			35,1±5,03			

Примечание: * – $p < 0,05$ для 1-ой группы и общего группового показателя трансферрина и ферритина

Анализ содержания трансферрина и ферритина в динамике на фоне лечения (табл. 2) выявил следующие особенности: имелась чёткая закономерность изменения концентрации естественного антиоксиданта трансферрина под влиянием интенсивной терапии только с третьих суток и только в первой клинической группе. При этом наблюдалось повышение в 1,5 раза его содержания по сравнению с показателем при поступлении, тогда как в группе сравнения повышение концентрации трансферрина не наблюдалось и он был ниже показателя при поступлении.

Показатель концентрации ферритина в группе сравнения во время лечения имел тенденцию к росту по отношению к уровню концентрации ферритина при поступлении, однако в сравнении с основной группой, в которой использовался реамберин, он был в 1,25 раза ниже ($p < 0,05$).

При анализе содержания ферритина выявлена его высокая вариабельность в сыворотке крови, как в норме, так и при патологии. Это обстоятельство не даёт возможности пользоваться ферритином как маркёром метаболических расстройств и эндотоксемии.

Выводы.

1. У больных с тяжёлой преэклампсией достоверно снижался уровень трансферрина ($p < 0,05$), тогда как уровень ферритина увеличивался ($p < 0,05$). Однако ввиду высокой вариабельности концентрации ферритина он теряет свою диагностическую ценность в разовом определении.

2. На фоне комплексной терапии тяжёлой преэклампсии с использованием реамберина достоверно повышался ($p < 0,05$) уровень естественного антиоксиданта трансферрина.

3. Рост показателя трансферрина при комплексной интенсивной терапии тяжёлой преэклампсии с использованием реамберина можно расценивать как оптимистический прогностический фактор антиоксидантного лечения.

Литература

1. Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве / В. В.Абрамченко. – СПб.: ДЕАН, 2001. – 400 с.
2. Афанасьев, В.В. Клиническая фармакология реамберина : очерк : пособие для врачей / В.В.Афанасьев ; Ин-т токсикологии, С.-Петерб. гос. мед. акад. Последиплом. образования. – СПб.: Полисан, 2005. – 42с. : ил.
3. Бахрамов, С.М. Трансферрин: роль в обмене железа и некоторые клинические аспекты / С. М.Бахрамов, Х. М.Казакбаева, А. А.Бугланов // Гематол. И трансфузиологии. – 1987. – №3. – С.39-42.
4. Беляков, Н. А. Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом / Н. А.Беляков, А. Г.Мирошниченко, М. Я.Малахова // Эфферентная терапия. – 1995. – Т1. – №2. – С. 14-19.
5. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Сорос. образоват. журнал. – 2000. – №12. – С. 13-19.
6. Гестоз: клиника, диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия / под ред. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, З. М. Мусаева. – М.: Информед, 2007. – 79 с.
7. Григоренко, А. П. Особенности механизмов формирования и возможности коррекции метаболических патогенетических нарушений у больных с тяжёлой ожоговой травмой / А. П.Григоренко, М. Н.Козий, С. Ю.Куприн // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – №3. – С. 5 -8.
8. Гуляева, Н.В. Супероксидустраняющая активность и Антиоксидантная система Трансферрин-церулоплазмин в сыворотке крови при хроническом эмоционально-болевым стрессе у крыс / Н. В.Гуляева, И. П.Левина, А. В.Обидин // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 1988. – №8. – С.159-160.
9. Михайлович, В.А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов – оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации / В. А.Михайлович, АВ. Е.Русанов, А. Б.Бичун [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 1993. – №6. – С.66-70.
10. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний : метод. рекомендации / С. В. Оболенский. – СПб., 2002. – 19 с.



11. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности / Ю. Э. Доброхотова, Т. А. Иванова, Н. В. Гуляева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 6. – С. 33-36.

12. Савельева, Г. М. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 6-9.

13. Серов, В. Н. Критические состояния в акушерстве: руководство для врачей / В. Н. Серов, С. А. Маркин. – М.: Медиздат, 2003. – 702 с.: ил.

14. Сидорова, И. С. Гестоз и материнская смертность / И. С. Сидорова, О. В. Зайратьянц, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 13-15.

15. Стрижаков, А. Н. Этиопатогенетические особенности гестоза и плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией / А. Н. Стрижаков, И. В. Добровольская, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 56-66.

16. Токова, З. З. Гестоз и материнская летальность / О. Г. Фролова, З. З. Токова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 52-55.

17. Яковлев, А. Ю. Коррекция метаболизма больных перитонитом – к вопросу о средствах и тактике применения антигипоксантов / А. Ю. Яковлев // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 1. – С. 91-94.

REAMBERIN'S INFLUENCE TO BIOANTIOXIDANTS TRANSFERRIN'S AND FERRITIN'S ACTIVITY AT PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA

S.A. KULAKOVA¹
P.A. KARPOV²
A.P. GRIGORENKO²

*¹⁾ Regional clinical hospital
of St. Ioasaf, Belgorod*

*²⁾ Belgorod National
Research University*

e-mail: kafedra_ag@mail.ru

The condition of natural antiradical defense of transferrin's and ferritin's activity was studied at 61 pregnant women with severe preeclampsia in the blood serum. Also it was studied dynamic of theirs content under reabemrin's influence during pregnancy and down-lying. The increasing of transferrin's and ferritin's antiradical activity under reabemrin's influence was surely proved. This may be prognostic criterion of efficiency treatment.

Key words: severe preeclampsia, reamberin, bioantioxidants – transferrin and ferritin, antiradical defense, prognostic criterion of efficiency treatment.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АСТЕНИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

**О.А. ЕФРЕМОВА¹, В.А. РУЖЕНКОВ¹
Е.Е. ЯРОШЕНКО², М.С. МИТИН¹**

¹⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

²⁾ Городская больница № 2,
г. Белгород

e-mail: m.s.mitin@yandex.ru

В данной статье рассматриваются вопросы диагностики астено-вегетативного синдрома среди больных хроническими вирусными гепатитами В и С, и его распространенности.

Ключевые слова: астеновегетативный синдром, астения, вегетативная дисфункция, хронический вирусный гепатит, вариабельность сердечного ритма.

Введение. Сегодня вирусные гепатиты являются острой социальной проблемой во многих странах мира. Хронические заболевания печени, среди которых вирусные гепатиты В и С, входят в число десяти основных причин смертности в мире [7, 16]. По данным Министерства Здравоохранения в России насчитывается более 7 миллионов заболевших различными формами вирусного гепатита.

Хронические вирусные заболевания печени, практически всегда сопровождаются признаками вегетативной дисфункции и астении различной степени выраженности в зависимости от стадии заболевания [3, 6, 7].

Несмотря на то, что интерес к состоянию вегетативной нервной системы и развитию астенических состояний при соматических заболеваниях повышен, при хронических вирусных болезнях печени этот вопрос недостаточно изучен.

В тоже время методы исследования вегетативной нервной системы и явления астении не редко носят субъективный характер, а сами синдромы часто рассматриваются отдельно. Одним из традиционных методов диагностики вегетативной регуляции является оценка ее состояния по изменению (вариабельности) сердечного ритма, который был предложен Р.М. Баевским еще в 60-е годы прошлого столетия [1]. В России после спада активности исследований в области анализа вариабельности ритма сердца в последние годы наблюдается повышенное внимание к этому методу [8, 9, 10]. Так в Санкт-Петербургском центре биомедицинских исследований «Динамика» были разработаны и применены в приборно-аппаратном комплексе «Омега С» оригинальные приемы анализа изменений ритма сердца, которые существенно дополнили классические способы оценки кардиоритма и дали возможность получить информацию о состоянии основных структур нейрогормональной регуляции [2, 13, 14, 15]. Главная идея разработанной технологии заключена в том, что любая вегетативная функция, например, ритмическая активность сердца, содержит в себе всю полноту информации о протекании данного процесса на всех уровнях управления им. И более того, в ней будет отражена функция всего организма в целом, что основано на идеях о единой системе регуляции таких физиологов, как И.М. Сеченов, А.А. Ухтомский, И.П. Павлов [2].

Очевидно, что при осуществлении различных диагностических и терапевтических подходов к хроническим вирусным заболеваниям печени необходимо учитывать статус вегетативной нервной системы и наличие астенического состояния больных.

Материалы и методы. Обследовано 45 больных (25 мужского пола и 20 женского пола) хроническими вирусными гепатитами В и С лёгкого и среднетяжёлого течения, средний возраст больных составил $54,7 \pm 2,7$ года. Обследование проводилось в МУЗ «Городской больнице №2 г. Белгорода» и больнице им. Петра Великого –



клинической базе Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.

В качестве группы сравнения были обследованы 52 практически здоровых студента (25 мужского пола и 27 женского пола) 3-6 курсов Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И.И. Мечникова. Средний возраст студентов составил $21,8 \pm 0,3$ года.

Для оценки состояния больных были использованы данные клинического обследования. Для оценки состояния здоровья студентов были использованы данные ежегодных профилактических осмотров медико-санитарной части академии.

Для диагностики вегетативной дисфункции была применена «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», которая используется для диагностики синдрома вегетативной дисфункции (СВД). «Схема» включает в себя 13 пунктов выявления симптомов, для которых авторами проведена экспертная оценка путем баллирования каждого признака по его удельному весу среди других симптомов СВД с целью возможности количественно оценивать выявленные признаки. Данный метод диагностики считается достаточно чувствительным, и позволяют выявить наличие СВД не только у больных, но и у лиц, не предъявляющих активных жалоб [3].

Для выявления симптомов астении применялась субъективная шкала оценки астении MFI-20. Шкала содержит 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении, и используется для оценки степени выраженности различных форм и симптомов астении: общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении. Шкала предназначена для выявления «астенического синдрома» и определения степени тяжести астении.

Для проведения уровневой оценки психического состояния пациентов использовался разработанный в Психоневрологическом научно-исследовательском институте имени В.М. Бехтерева «Тест нервно-психической адаптации» [11]. Этот тест определяет место индивида на континууме нервно-психической адаптации. Поллюсами континуума являются практическое психическое здоровье, с одной стороны, и нозологически оформившаяся нервно-психическая патология или состояние предболезни с другой.

С целью исследования системы регуляции обследуемых был использован современный метод кардиоинтервалографии (приборно-аппаратный комплекс (ПАК) «Омега С»), который позволяет выявлять информацию о функционировании различных уровней системы регуляции (вегетативного (уровень В), гипоталамо-гипофизарного (уровень С), центральной нервной системы (уровень D) и уровня синусового узла (уровень А)) с помощью анализа электрокардиографического сигнала (патент РФ на полезную модель №31943, приоритет от 13.11.2002) (рис. 1) [2, 13]. При данном методе анализа ЭКГ сигнала выделяются как быстрый (нервный), так и медленный (гормональный) пути регуляции сердечного ритма. Следует отметить, что мы исследовали показатели, отражающие нервный (быстрый) компонент гипоталамо-гипофизарного уровня и краткосрочную адаптацию, так как проводилось скрининговое исследование. Для получения более точных данных о гормональном (медленном) компоненте регуляции и долгосрочной адаптации необходимы динамические – более длительные наблюдения.

Среди классических вегетативных показателей нами были использованы: индекс вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции и индекс напряжения. Кроме того, показатель вегетативного гомеостаза – В, показатель уровня регуляции гипоталамо-гипофизарной системы – С (нервный или быстрый компонент), показатель «быстрой» или краткосрочной адаптации – D. Также для оценки общего состояния системы регуляции был использован сводный показатель А, который отражает значение показателей всех уровней регуляции.



Рис. 1. Схема управления сердечным ритмом (2-х контурная и 4-х уровневая) по Р. М. Баевскому (1979), дополненная Л. А. Бибиковой и С. В. Яриловым (2000)

Результаты и обсуждение. Среди симптомов астении наиболее часто в группе больных ХВГ выявлялось чувство повышенной усталости (80%) при выполнении обычных бытовых дел, не требующих больших мышечных усилий. Снижение трудовой активности, как правило, и по интенсивности, и по продолжительности отмечалось в 60% случаев. На снижение концентрации внимания, также часто сопровождающее другие симптомы астении, указывали 35% больных ХВГ. В группе практически здоровых лиц частота симптомов значительно отличалась. Так, среди студентов повышенное чувство усталости выявлено у 8% ($p < 0,001$). Снижение активности труда отмечалось у 12% студентов ($p < 0,01$), а снижение концентрации внимания всего в 6% случаев ($p < 0,01$). Как минимум один из следующих признаков: повышенную тревожность, раздражительность, гневливость и несдержанность; чувство беспокойства, страха и резкую смену настроения (в том числе и без видимых причин) отмечали у себя 90% обследуемых больных ХВГ. Среди практически здоровых лиц на данные симптомы указывали 25% студентов ($p < 0,001$). Следует отметить, что наиболее часто из всех признаков вегетативной дисфункции в группе практически здоровых студентов выявлялся гипергидроз ладоней (46%), в то время как в группе больных ХВГ этот симптом не являлся ведущим, но встречался часто – в 63% случаев. При оценке метеочувствительности 88% больных ХВГ отмечали ухудшение самочувствия при смене погоды, распространенность повышенной метеочувствительности среди здоровых студентов – 17% ($p < 0,001$). Плохую переносимость жары и духоты отмечали 62% больных и 25% ($p < 0,01$) здоровых респондентов. В тоже время, такой симптом, как повышенная нервно-мышечная возбудимость (здесь исследовалась склонность к мышечным спазмам – судороги) в группе больных был выявлен у 35%, а в группе здоровых, хотя и отмечался в 4% случаев ($p < 0,01$), чаще всего носил характер более редких случаев, чем у больных. Среди таких симптомов, как вегетососудистые кризы, мигрени и склонность к обмороку нами в группах больных и здоровых достоверных различий выявлено не было, а частота распространения совокупности признаков составила 24 и 8% соответственно. Вегетативный «профиль» больного ХВГ и практически здорового студента представлен на рис. 2.

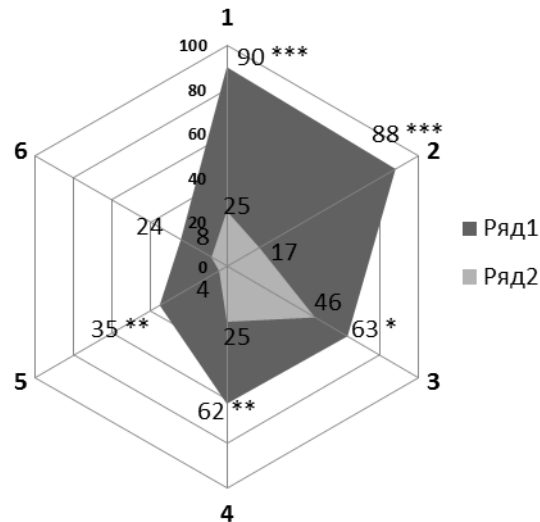


Рис. 2. Частота выявления симптомов вегетативной дисфункции среди больных ХВГ и практически здоровых людей (в процентах)

ряд 1. – группа больных ХВГ,
 ряд 2 – группа практически здоровых;
 1 – признаки повышенной тревожности и беспокойства,
 2 – повышенная метеочувствительность,
 3 – гипергидроз ладоней,
 4 – плохая переносимость жары и духоты,
 5 – повышенная нервно-мышечная возбудимость,
 6 – вегетосудистые кризы, мигрени и склонность к обмороку.
 Достоверность различий между группами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Здесь следует отметить, что у студентов во время исследования не отмечалось каких-либо других инфекций (больные ОРВИ и гриппом, а также реконвалесценты исключались из исследования) и высоких физических нагрузок, которые могли бы стать причиной астенического состояния и вегетативной дисфункции. Но нельзя исключить влияния на развитие вегетативной дисфункции и астении (отличной от больных ХВГ) психоэмоциональных учебных нагрузок и особенностей студенческого быта. Также здоровые лица отмечают чаще всего эпизодический характер симптомов (от нескольких дней до нескольких недель), в то время как больные ХВГ отмечают состояние, длящиеся многие месяцы с различной степенью выраженности симптомов.

Шкала субъективной оценки астении позволила выявить астению у 63% больных ХВГ, при этом набранная сумма признаков астении считалась значимой. В группе здоровых студентов астения не выявлялась, лишь только отдельные признаки отмечались в 12% случаев. Общая сумма баллов MFI-20 в среднем у больных оказалась равной $65,4 \pm 3,9$ баллов (в норме общий бал не должен превышать 60), средний балл физической астении составил $16,0 \pm 1,3$ балла (норма < 12), а психической астении – $11,6 \pm 2,0$ (норма < 12) (рис. 3).

В группе больных ХВГ физические показатели (пониженная активность ($15,4 \pm 0,9$) и физическая астения ($16,0 \pm 1,3$)) оказались выше психических (сниженная мотивация ($10,0 \pm 1,0$) и психическая астения ($11,6 \pm 2,0$)).

С помощью схемы исследования признаков вегетативных нарушений синдром вегетативной дисфункции был диагностирован у 75% больных ХВГ (сумма баллов больше 25). В группе практически здоровых СВД выявлен у 8% студентов. В группе больных ХВГ средний балл составил $36,9 \pm 2,5$, а в группе здоровых – $10,1 \pm 1,5$ баллов.

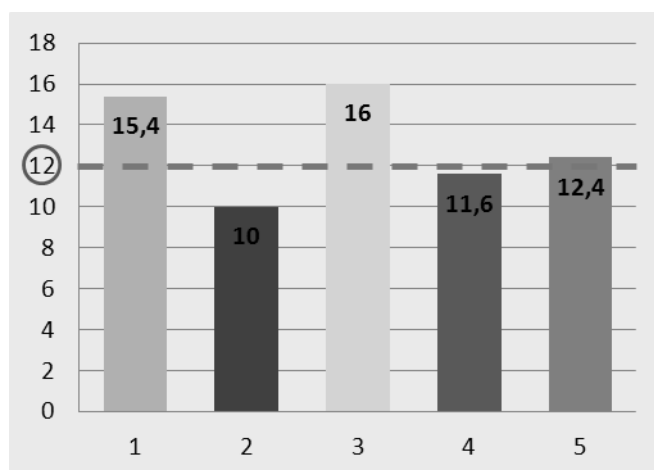


Рис. 3. Средний балл показателей, полученных с помощью шкалы субъективной оценки астении (MFI-20) в группе больных ХВГ

- 1 – пониженная активность,
- 2 – сниженная мотивация,
- 3 – физическая астения,
- 4 – психическая астения,
- 5 – общая астения; 12 баллов – диагностически значимый уровень шкалы

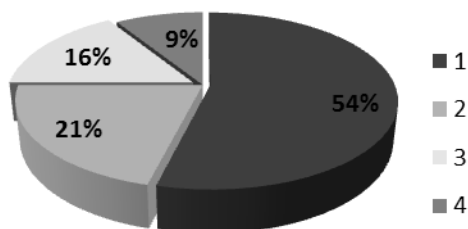


Рис. 4. Частота выявления СВД и астении в группе больных ХВГ

- 1 – сочетание СВД и астении,
- 2 – только СВД,
- 3 – СВД и астения не выявлялись,
- 4 – только астения.

Сочетание СВД и астении наблюдалось у 54% больных ХВГ, в 21% случаев выявлялся только СВД, в 9% – только астения и в 16% ни СВД, ни астения выявлены не были (рис. 4). У 86% больных ХВГ с астенией отмечался синдром вегетативной дисфункции.

При исследовании вегетативного гомеостаза в группах с помощью ПАК Омега С получены следующие классические показатели, представленные в табл. 1.

В группе больных ХВГ отмечается ригидность ритма ($AMo=58\pm4$), значительное нарушение соотношения симпатического и парасимпатического отделов ($ИВР=791\pm143$) со снижением влияния парасимпатической системы на ритм сердца ($BP=0,14\pm0,01$) и повышением симпатических влияний. Также на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела указывает вегетативный показатель ритма ($0,18\pm0,02$). Индекс напряжения регуляторных систем, который отражает степень централизации управления сердечным ритмом, достаточно высокий (595 ± 121). В группе здоровых студентов выявлена несколько большая подвижность ритма ($AMo=25\pm1$), чем в норме. Остальные показатели в пределах нормальных значений.

Таблица 1

Показатели вегетативного гомеостаза в группах больных ХВГ и здоровых лиц

Показатель	Норма	Группы	
		Больные ХВГ, M±m	Здоровые, M±m
Мода (Мо), с	0,7-0,9	0,74±0,02	0,72±0,01
Амплитуда моды (АМо), %	30-50	58±4	25±1 ***
Вариационный размах (ВР), с	0,15-0,45	0,14±0,01	0,31±0,01 ***
Индекс вегетативного равновесия (ИВР)	35-145	791±143	94±8 ***
Вегетативный показатель ритма (ВПР)	0,25-0,6	0,18±0,02	0,43±0,01 ***
Показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР)	15-50	83±6	37±2 ***
Индекс напряжения, усл. ед. (ИН)	10-100	595±121	68±7 ***

Примечание: достоверность различия между группами: *** $p < 0,001$.

Среди больных ХВГ нарушения вегетативного гомеостаза выявлялись в 87% случаев (индекс напряжения превышал нормальные показатели), лишь только у 13% отмечалась нормальная вегетативная регуляция (в состоянии покоя).

Полученные данные по состоянию вегетативного тонуса в обследованных группах представлены на рис. 5.

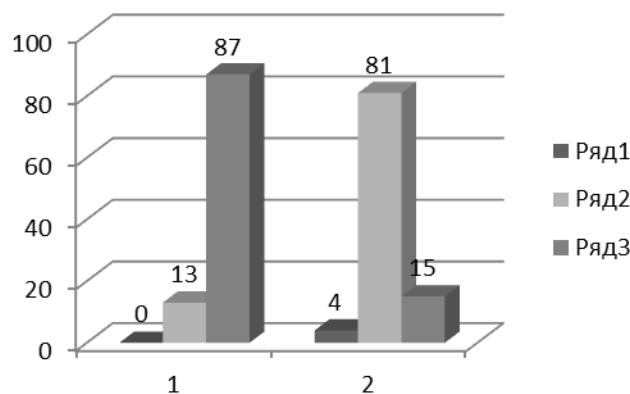


Рис. 5. Распределение вариантов вегетативного тонуса в состоянии покоя у больных ХВГ и практически здоровых студентов (в процентах)

- 1 – группа больных ХВГ,
 2 – группа здоровых;
 ряд 1 – преобладание парасимпатических влияний,
 ряд 2 – нормотония,
 ряд 3 – преобладание симпатических влияний.

Кроме классических показателей вегетативной регуляции (уровень В) ПАК Омега С позволяет сделать оценку более высших уровней системной регуляции – гипоталамо-гипофизарного (уровень С) и центрального (уровень D), которые входят в центральный контур управления сердечным ритмом (см. рис. 1). А также оценить уровень А периферического контура управления (синусовый узел). Показатели различных уровней системной регуляции, которые отражают многие характеристики ритма сердца (более 50) приведены в нескольких (сводных) показателях в процентах.

Показатель от 100 до 80 % расценивается как состояние минимального или оптимального напряжения систем регуляции, характерное для удовлетворительной адаптации организма к условиям среды. От 80 до 60 % говорит о состоянии физического напряжения, проявляющемся мобилизацией защитных механизмов, в том числе о повышении активности симпатoadреналовой системы и гипофизарно-надпочечниковой системы. От 60 до 40 % показывает состояние перенапряжения, для

которого характерны недостаточность адаптационных защитно-приспособительных механизмов и их не способность обеспечить оптимальную адекватную реакцию организма на воздействие факторов внешней среды. От 40 до 20 % указывает на состояние срыва механизмов адаптации, в стадии истощения регуляторных механизмов с преобладанием неспецифических изменений. И от 20 до 0 % говорит о преморбидном состоянии с преобладанием специфических изменений [2].

Таким образом, имеется возможность сопоставления данных с классификацией функциональных состояний принятой в донозологической диагностике [2]:

- 1) состояние нормы или удовлетворительной адаптации – 100–80 %;
- 2) состояние функционального напряжения – 80–60 %;
- 3) состояние перенапряжения или состояние неудовлетворительной адаптации – 60–40 %;

4) состояние истощения регуляторных систем или срыв адаптации – 40–0 %. Согласно теории адаптационных реакций, разработанной Гаркави Л.Х, Квакиной Е.Б. и Уколовой М.А., эта стадия также сопровождается признаками астении [4].

Данные, которые мы получили, позволили распределить больных ХВГ и практически здоровых студентов в зависимости от их состояния системной регуляции на разных уровнях (рис. 6).

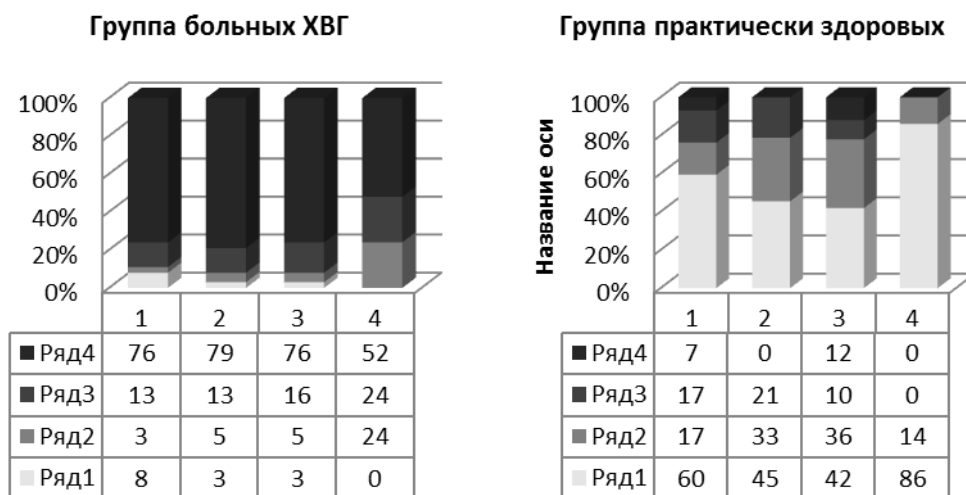


Рис. 6. Распределение обследованных больных ХВГ и практически здоровых в группах в зависимости от их состояния системной регуляции на различных уровнях.

1 – D уровень (центральная нервная система), 2 – С уровень (гипоталамо-гипофизарная система), 3 – В уровень (вегетативная нервная система), 4 – А уровень (синусовый узел); ряд 1 – состояние нормы или удовлетворительной адаптации (100–80%), ряд 2 – состояние функционального напряжения (80–60%), ряд 3 – состояние перенапряжения или состояние неудовлетворительной адаптации (60–40%); ряд 4 – состояние истощения регуляторных систем или срыв адаптации с признаками астении (40–0%).

Средние показатели системной регуляции представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Средние показатели системной регуляции
в группах больных ХВГ и практически здоровых студентов**

Показатель	Группы	
	Больные ХВГ, M±m	Здоровые, M±m
D – уровень центральной нервной системы	20,1±4,4	76,2±3,4 ***
C – уровень гипоталамо-гипофизарной системы	22,0±3,7	75,1±2,6 ***
B – уровень вегетативной нервной системы	24,9±3,6	74,4±2,8 ***
A – уровень синусового узла	37,4±4,1	87,9±1,3 ***
Общий (усредненный) показатель	26,1±4,0	78,4±2,5

Примечание: достоверность различия *** – p<0,001.

Состояние истощения регуляторных систем с признаками астении среди больных выявлялось с частотой 76% (D уровень), 79% (C уровень), 76% (B уровень) и 52% (A уровень), а среди здоровых студентов только в 7 (D уровень) и 12% (B уровень) случаев. Состояние нормы или удовлетворительной адаптации у больных отмечалось в 8% (D уровень) и 3% (C и B уровни) всех обследованных. Нормальных показателей у больных на уровне А периферического контура не было выявлено ни у кого.

Частота распределения в обследуемых группах вариантов (по уровню) нервно-психической адаптации, которые выявлялись с помощью соответствующего теста, представлены на рис. 7.

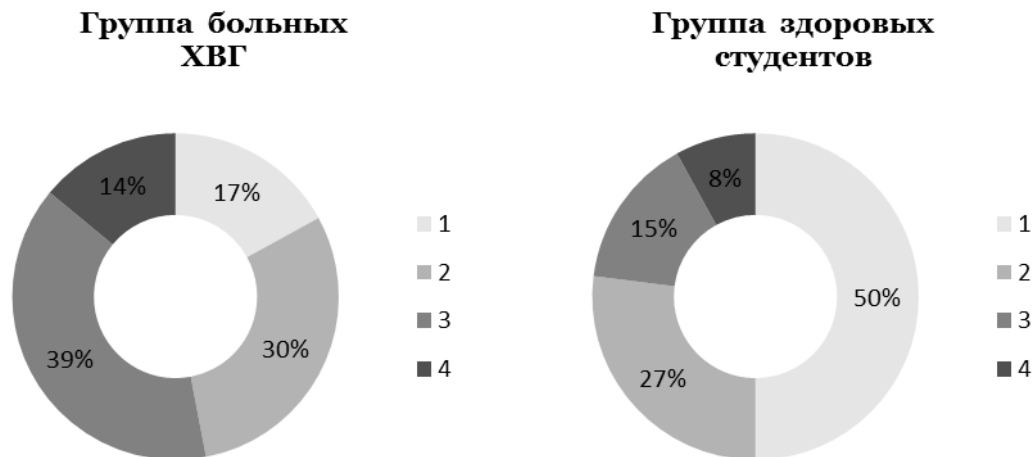


Рис. 7. Частота вариантов нервно-психической адаптации в группах больных ХВГ и здоровых студентов.

- 1 – практически здоровые (имеется ввиду психический компонент здоровья) с благоприятными прогностическими признаками (11-20 баллов), 2 – практически здоровые с неблагоприятными прогностическими признаками (21-30 баллов), 3 – состояние предпатологии (31-40 баллов), 4 – признаки нервно-психической патологии (более 40 баллов).

Средний уровень нервно-психической адаптации среди больных ХВГ С оказался равным $30,3 \pm 3,1$ баллов, а в группе здоровых – $22,0 \pm 2,2$ балла ($p < 0,01$).

Между показателем уровня нервно-психической адаптации и вегетативными показателями: индексом напряжения регуляторных систем ($r=0,3$; $p < 0,05$), средним баллом схемы выявления вегетативных нарушений ($r=0,6$; $p < 0,05$) отмечается средняя положительная корреляционная связь.

Выводы.

1. Астения у больных ХВГ В и С в 86% случаев сопровождается синдромом вегетативной дисфункции поэтому состояние астении следует рассматривать совместно с вегетативными расстройствами.

2. Астено-вегетативный синдром среди больных ХВГ В и С распространен и встречается в 54% случаев.

3. Вопросные методики позволяют выявить астению у 63% больных ХВГ В и С, а СВД у 75% больных, а отдельные симптомы с частотой до 90%. Современные методы анализа вариабельности ритма сердца (ПАК Омега С) выявляют вегетативную дисфункцию у больных ХВГ В и С в 87% случаев.

4. Состояние истощения регуляторных систем с признаками астении, при скрининговом исследовании в состоянии покоя (ПАК Омега С), среди больных выявлялось с частотой 76%. При этом очевидно, что наиболее точные данные здесь можно получить при динамическом исследовании в сочетании с различными нагрузками.

Заключение. Полученные данные о состоянии системы регуляции носят неспецифический характер и не могут заменить диагноз, но могут его существенно дополнить знанием об адаптационных (регуляторных) возможностях организма больного, что важно учитывать при назначении терапии и оценки её эффективности [5, 12].

Литература

1. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения [Текст] / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов. – М.: Медицина, 2000. – 295 с.
2. Бибикина, Л.А. Системная медицина. Путь от проблем к решению [Текст] / Л.А. Бибикина, С.В. Ярилов. – СПб, НИИХ СПб ун-та, 2000. – 154с.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение [Текст] / под ред. А.М. Вейна. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
4. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1990. – 224 с.
5. Казначеев, В.П. Клинический диагноз [Текст] / В.П. Казначеев, А.Д. Куимов. – Новосибирск : Изд-во Новосибирского ун-та, 1992. – 99 с.
6. Канищев, А.В. Астенические нарушения у больных вирусными гепатитами в периоде поздней реконвалесценции [Текст] / А.В. Канищев, Н.О. Никитина // Врачебная практика. – 2003. – № 5. – С. 43–45.
7. Канищев, А.В. Непсихотические нарушения психической сферы у больных вирусными гепатитами (клиника, диагностика, принципы психотерапии) [Текст] : Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Канищев. – Харьков, 2004. – 22 с.
8. Мамий, В.И. Оценка функционального состояния. Вариабельность ритма сердца и вегетативный баланс [Текст] / В.И. Мамий. – СПб, 2002. – 40 с.
9. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново: Ивановская госуд. мед. академия, 2002. – 290 с.
10. Ноздрачев, А.Д. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы: обзор [Текст] / А.Д. Ноздрачев, Ю.В. Щербатых // Физиология человека. – 2001. – Т. 27. № 6. – С. 95–101.
11. Основы клинической психологии и медицинской психодиагностики / Б.В. Овчинников [и др.]. – СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 320 с.
12. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме [Текст] / Г. Селье. – М., 1960. – 254 с.
13. Системная медицина: идеологический базис, методология, технологии [Текст] // Материалы семинара «Системная медицина: стратегия и тактика диагностики донозологических состояний» / под общей ред. В.К. Козлова. – Великий Новгород: Изд-во НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2007. – 197с.
14. Ярилов, С.В. Новая технология донозологической диагностики. Программно-аппаратный комплекс «Омега-Спорт»: принципы работы, перспективы использования в профилактической медицине [Текст] / С.В. Ярилов, Е.А. Поминов // Системная медицина: идеологический базис, методология, технологии: материалы семинара / под общей ред. В.К. Козлова. – Великий Новгород : НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2007. – С. 138–167.
15. Ярилов, С.В. Общая методология и новая технология донозологической диагностики по параметрам кардиоритма [Текст] / С.В. Ярилов, В.К. Козлов // Вестн. СПб ГМА им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 4 (8). – С. 215–229.
16. Complementary and alternative medicine use by patients chronically infected with hepatitis C virus [text] / C.P. White [et al.] // Can J Gastroenterol. – 2007. – 21(9). P. 589–595.

ASTHENO-VEGETATIVE SYNDROME AT PATIENTS WITH THE CHRONIC VIRUS HEPATITIS

**O.A. EFREMOVA¹, V.A. RUZHENKOV¹
E.E. YAROSHENKO², M.S. MITIN¹**

¹⁾ *Belgorod National Research University*

²⁾ *Municipal hospital №2, Belgorod*

e-mail: m.s.mitin@yandex.ru

In given article questions of diagnostics of an asteno-vegetative syndrome among sick of chronic virus hepatitis B and C, and its prevalence are considered.

Key words: an asteno-vegetative syndrome, an asthenia, vegetative disorders, chronic virus hepatitis, heart rate variability.



УДК 618.39-036-071-084(470.325)

ПРОБЛЕМЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

А.Ю. ИВАНОВА¹
С.П. ПАХОМОВ²
О.В. ГОЛОВЧЕНКО¹
О.П. ЛЕБЕДЕВА²

¹ *Перинатальный центр
Областной клинической больницы
Св. Иоасафа, Белгород*

² *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: pahomov@bsu.edu.ru

Статья посвящена проблемам невынашивания беременности у женщин Белгородской области. Было обследовано 452 женщины из них 157 женщин с прерыванием беременности на сроках 12-22 недели.

Установлено, что женщины с самопроизвольным прерыванием беременности характеризуются большим возрастом, весом, меньшим доходом на одного члена семьи, большим количеством беременностей и самопроизвольных выкидышей в анамнезе. В этой группе женщин отмечена большая частота сочетанной экстрагенитальной и гинекологической патологии. Предлагается способ прогнозирования невынашивания беременности на сроках 12-22 недели гестации.

Ключевые слова: невынашивание беременности, индивидуальное прогнозирование.

Актуальность проблемы невынашивания беременности (НБ) определяется ее стабильной и достаточно высокой частотой в РФ [2, 9]. Частота невынашивания беременности составляет 15-27% от общего числа всех выявленных беременностей, при котором большинство прерываний происходит в I триместре по типу неразвивающейся беременности [3, 8].

До настоящего времени отсутствует исчерпывающая классификация причин невынашивания беременности, обусловленная трудностями сведения в единую систему многообразных факторов, ведущих к прерыванию беременности. Этиологические факторы НБ сложны и многообразны. Их можно условно разделить на социально-биологические и медицинские.

В этиологии прерывания беременности ранних сроков важную роль играют хромосомные нарушения, приводящие к гибели эмбриона [2]. По обобщенным данным мировой литературы, среди причин репродуктивных потерь около 7% приходится на хромосомные аномалии, встречающиеся в 50% выкидышей в I триместре [4]. Хромосомная патология для пациенток с невынашиванием беременности на более поздних сроках менее значима, тем не менее, в данном случае структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции и составляют 2,4% [3]. Однако у 20-40% причин неудавшейся беременности остаются неизвестными [5].

По мнению ряда исследователей в структуре причин синдрома потери плода наследственные и приобретенные дефекты свертывания крови составили от 45% до 75% [1].

Среди психологических факторов, играющих роль в невынашивании, наиболее часто указываются личностные особенности женщин [6], нарушение материнско-детских отношений, неадекватные механизмы реакции на стресс. В свою очередь, в эндометрии обнаружены стрессовые гормоны, которые могут действовать местно, вызывая нарушение процесса децидуализации эндометрия и имплантации бластоцисты за счет регуляции апоптоза в Т-лимфоцитах микроокружения плодного яйца [7].

Отсутствие единого комплексного подхода к пациенткам с невынашиванием беременности не позволяет использовать все патогенетически обоснованные методы диагностики, профилактики и коррекции при данном осложнении беременности.

Все вышесказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Разработка и предложение способа индивидуального прогнозирования невынашивания беременности у женщин Белгородской области.

Материалы и методы. Исследование проводилось в Белгородской области Российской Федерации на базе Областной больницы Святителя Иоасафа перинатального центра.

Обследование проводилось трехкратно – в 20 недель беременности, непосредственно перед родами и после родов. Обследование женщин и новорожденных проводилось согласно приказам № 323 и № 50 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Всего обследовано 452 женщины, которые были разделены на 3 группы, отобранные методом случайной выборки.

Первую группу составили женщины, у которых беременность закончилась на сроках от 22 до 36 недель гестации $N=157$. Вторая группа была представлена женщинами с клинической картиной угрозы прерывания беременности в первой и второй половине беременности, но которые получали стандартную сохраняющую терапию и роды, у которых произошли на сроках 37-40 недель гестации, $N=77$. Третью группу составили женщины с родоразрешением на сроках 37-40 недель, у которых за всю беременность не было отмечено признаков угрожающего прерывания беременности (контрольная), $n=218$.

Изучались социально-биологические параметры, анамнез женщин по экстрагенитальной и гинекологической патологии, особенности течения настоящей беременности и родов.

Обследованные женщины характеризовались возрастом от 13 до 44 лет, средний возраст составил $25,57 \pm 0,26$ лет. Количество беременностей в анамнезе составляло от 1 до 10 ($2,5 \pm 0,08$), число родов от 1 до 5 ($1,6 \pm 0,04$), искусственных абортов до 8 ($0,6 \pm 0,05$), самопроизвольных – до 4 ($0,2 \pm 0,02$), внематочных – до 1 ($0,008 \pm 0,008$), замерших беременностей – до 2 ($0,05 \pm 0,03$). У обследуемых женщин живых детей до 4 ($0,7 \pm 0,07$), мертворожденных до 2 ($0,05 \pm 0,02$).

Со слов женщин оценивался доход в семье на одного человека, который колебался от 3000 до 25000 рублей в месяц, средний показатель составил $6169,6 \pm 334,22$ рублей. Вес женщин варьировал от 40 до 158 кг ($71,1 \pm 0,73$), рост – от 134 до 186 см ($162,9 \pm 0,32$).

При анализе данных, все показатели кроме количества в анамнезе внематочных беременностей, замерших беременностей, мертворожденных детей и живых детей имели нормальное распределение ($p < 0,05$), следовательно, к анализу данных показателей применимы параметрические методики стандартной статистики.

Статистический анализ результатов исследования включал получение средних величин соматометрических, клинических, биохимических и других показателей, их ошибки, оценки достоверности с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

В работе использовались методы многомерной статистики. Вычислялись коэффициенты корреляций, с целью разработки прогностического алгоритма осложненного течения беременности проводился дискриминантный анализ.

База данных создавалась и подвергалась первичной обработке в среде Excel-2007 (Microsoft). Многомерный статистический анализ проводился в стандартных прикладных программных пакетах: Excel-2007 (Microsoft), Statistika 5.5 (Statsoft).

Результаты. В результате было установлено (табл. 1), что у женщин, относящихся к первой группе, средний возраст составил $27,5 \pm 0,5$ лет, тогда как средний возраст женщин контрольной группы – $24,5 \pm 0,3$ лет ($p < 0,05$). Для женщин второй группы возраст в среднем совпал с контрольной группой и составлял $24,5 \pm 0,6$ лет ($p > 0,05$).

По доходу на одного члена семьи было выявлено, что в первой группе женщин средний доход на члена семьи находился в пределах $8653,5 \pm 597,9$ рублей, в контрольной группе – $13202,0 \pm 56,3$ рублей ($p < 0,05$). При сравнении дохода у женщин с невынашиванием и с угрозой прерывания также был отмечен более низкий доход в первой группе ($10162,5 \pm 117,8$, $p < 0,05$). Сопоставляя данные, второй и контрольной групп достоверных отличий в доходе на одного члена семьи выявлено не было.

Беременные первой группы характеризовались большей массой тела ($73,8 \pm 1,43$ кг), чем в контрольной группе – $70,3 \pm 0,9$ кг ($p < 0,05$).



Сравнивая показатели по количеству предшествующих беременностей установлено, что у женщин первой группы их количество составляло $2,75 \pm 0,14$ в контрольной – $2,33 \pm 0,11$ ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание достоверное различие первой и второй групп по количеству выкидышей. Для женщин с преждевременными родами данный показатель составил – $0,24 \pm 0,05$ выкидыша, а для женщин с угрозой прерывания беременности – $0,16 \pm 0,05$ по сравнению с контролем $0,09 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика социально-биологических показателей женщин с невынашиванием беременности

Показатель	1. Выкидыши, N=157		2. Угроза, N=77		3. Контроль, N=218		t1-3	t1-2	t2-3
	M	±m	M	±m	M	±m			
Возраст, лет	27,49	0,48	24,52	0,60	24,52	0,31	3,61*	5,31*	0,01
Доход, руб.	8653,5	597,94	10162,5	117,89	13202,0	56,2	2,30*	2,77*	0,34
Вес, кг	73,79	1,43	68,31	1,88	70,25	0,87	2,26*	2,22*	1,05
Которая беременность	2,75	0,14	2,35	0,21	2,33	0,11	2,54*	2,35*	0,10
Выкидыши	0,24	0,05	0,16	0,05	0,09	0,02	3,96*	3,02*	1,61

* – различия достоверны ($p < 0,05$).

По росту показателю данные не имели достоверных отличий. Параметры таза (d. spinarum, d. cristarum, d. trochanterica, c. externa) для женщин из группы с невынашиванием и угрозой прерывания беременности достоверных отличий не имели.

По количеству предшествующих родов, аборт в анамнезе, возрасту начала половой жизни, возрасту менархе и характеристикам менструального цикла женщины из разных групп наблюдения достоверно не отличались.

Группа женщин с невынашиванием беременности характеризовалась меньшим количеством женщин, у которых аборт в анамнезе не было и большим числом, у которых в анамнезе был один аборт ($p < 0,05$).

Установлено, что в группе с прерыванием беременности число женщин без экстрагенитальной патологии составляло $17,2 \pm 3,01\%$, что практически в два раза ниже, чем в контрольной группе – $31,19 \pm 3,14\%$ ($p < 0,05$).

Достоверные различия между группами были выявлены по частоте детских инфекций в анамнезе, ожирению и сочетанной экстрагенитальной патологии в сторону увеличения их у беременных с невынашиванием.

В отношении гинекологической патологии также было достоверно установлено уменьшение женщин без нее и увеличение беременных с хроническими воспалительными процессами в анамнезе и сочетанием нескольких гинекологических заболеваний.

Одной из задач исследования являлась разработка и предложение алгоритма индивидуального прогнозирования невынашивания беременности уже на ранних сроках беременности. Это возможно при проведении сложных многомерных статистических методов, на основании которых представляется возможность прогнозирования невынашивания беременности в зависимости от индивидуальных параметров женщин.

На основании параметров женщин, которые возможно определить в начале и середине беременности, применение дискриминантного анализа позволило нам построить индивидуальный прогноз для невынашивания беременности.

Анализовались все женщины (452) из всех трех групп исследования. Учитывались все изученные признаки женщин, которые можно определить в первой половине беременности, это социально-биологические параметры, показатели крови, взятые на 20



неделе беременности, и гормоны крови женщин. Сравнение проводилось между женщинами, у которых произошли преждевременные роды и роды в срок (375 женщин).

В результате дискриминантного анализа массива полученных данных было построено уравнение линейной дискриминантной функции, которое имеет вид: $Y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n + C$,

где: а – коэффициенты математической модели;

х – значения наиболее информативных и наименее зависимых друг от друга анализируемых признаков,

С – константа,

Y – значение, необходимое для использования формулы вероятности:

$$p = \frac{1}{1 + e^Y}$$

На следующем этапе были рассчитаны коэффициенты математической модели для каждого из значений зависимого признака в группах беременных с невынашиванием и без него (табл. 2).

Таблица 2

Информативные признаки и их коэффициенты дискриминантного сравнительного анализа беременных, у которых произошли преждевременные роды

N=375, F=16,7, p<0,00001

Признак	Коэффициенты признака	F-критерий	p-уровень
Доход, руб	0,001	43,24034	0,000000
Сегментоядерные, %	0,909	5,60058	0,018483
Возраст, лет	0,063	12,74230	0,000406
D.Trochanterica, см	3,595	6,06797	0,014233
Билирубин, мкмоль/л	0,086	9,55416	0,002150
Общий белок, г/л	3,810	7,85553	0,005341
Лейкоциты	0,043	5,03710	0,025417
АФП, МЕ/мл	0,015	3,80981	0,051728
Menarche, лет	8,120	2,97197	0,085577
Менструация по сколько дней	4,133	3,01789	0,083206
Число абортгов	-0,147	2,12182	0,146086
D.Cristarum, см.	5,617	2,77409	0,096671
C.Externa, см	4,958	1,88029	0,171155
Белок мочи, г/л	-4,880	1,19197	0,275662
Constant	-406,129		

Анализируя табл. 2 необходимо уделить особое внимание на весомость таких признаков как доход на одного члена семьи (F – критерий = 43,24), возраст (F – критерий = 12,74), уровень билирубина (F – критерий = 9,55), общий белок (F – критерий = 7,86) из биохимического анализа крови, содержание лейкоцитов (F – критерий = 5,04), количество сегментоядерных нейтрофилов (F – критерий = 5,60) из общего анализа крови, d. Trochanterica (F – критерий = 6,07) из наружных размеров таза и уровень АФП (F – критерий = 3,81).

Хотелось бы отметить, что большой вклад в модель вносили d. Cristarum, c. Externa, длительность менструации и возраст менархе (F – критерий более 2). В модель прогноза еще вошли еще ряд показателей, значимость которых, оказалась выше уровня достоверности.

Таблица 3

Матрица классификации дискриминантного анализа

Группа	Преждевременные роды	Срочные роды	Всего, %	Качество распознавания, %
Преждевременные роды	67,52 %	32,48 %	100	70,06
Срочные роды	5,96 %	94,04 %	100	94,95
Всего	73,48 %	126,52 %	200	84,53



В табл. 3 приведена матрица классификации анализа, из которой видно, что 70,06% женщин, с преждевременными родами, были правильно классифицированы, а в случае нормального исхода – 94,95%. Общее качество распознавания в данной модели составило 84,53%. Достоверность модели была выраженной – $F=16,7$, $p<0,001$.

Производя расчет по данному уравнению с использованием значений признаков и их коэффициентов, с вероятностью 84,53 % возможность развития прерывания беременности можно предположить еще на 20 неделе гестации, что дает возможность принять своевременные меры по профилактике его развития.

Литература

1. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике. / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: – Медицина, 2007. – 1059 с.
2. Радзинский, В.Е. Комплексный подход к лечению неразвивающейся беременности в ранние сроки. / В.Е. Радзинский, И.Ю. Майскова, В.И. Димитрова // Гинекология. – 2008. – №10(1). – С. 42-45.
3. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / В.М. Сидельникова, С.И. Жук, Я. Калинка // Здоровье Украины. – 2007. – № 5/1. – С. 3-5.
4. Carp H.J. Informa UK Lid, 2007 Recurrent pregnancy loss causes, controversies and treatment.
5. Cytokine Gene Polymorphisms in Recurrent Spontaneous Abortions: A Comprehensive Review // American Journal of Reproductive Immunology. – 2008. – Vol. 60. – Iss. 2. – P. 91-110.
6. Jaffe, J. Reproductive trauma: psychotherapy with infertility and pregnancy loss clients – Washington, DC: American Psychological Association. – 2010. – 275 p.
7. Laird, S.M. Cytokine expression in the endometrium of women with implantation failure and recurrent miscarriage. / S.M. Laird, E.M. Tuckerman, T.C. Li // Reprod Biomed Online – 2006; – Vol. 13 (1), -P. 13–23.
8. Thabet, M.A. Vitamin E in renal therapeutic regimens. / M.A. Thabet, J.C. Chan // Pediatr Nephrol. – 2006, – Vol. 21(12), – P. 1790-801
9. Woods, R.. Death before birth : fetal health and mortality in historical perspective / R. Woods // Oxford ; N. Y. : Oxford University Press. – 2009. – 294 p.

PROBLEMS OF INTERRUPTION OF PREGNANCY IN THE BELGOROD REGION

A.U. IVANOVA¹
S.P. PACHOMOV²
O.V. GOLOVCHENKO¹
O.P. LEBEDEV²

¹⁾ *Perinatal Center of Regional clinical hospital of St. Ioasaf, Belgorod*

²⁾ *Belgorod National Research University*

e-mail: pahomov@bsu.edu.ru

Article is devoted to the problems of interruption of pregnancy at women in Belgorod region. 452 women, including 157 women with pregnancy interruption in 12-22 weeks of gestation, have been surveyed.

It is established that women with spontaneous interruption of pregnancy are characterized by the older age, bigger weight, the smaller income per family member, a considerable quantity of pregnancies and spontaneous abortions in the anamnesis. In this group of women high frequency of a complex somatic and gynecological pathology was discovered. The method of prognosis of pregnancy interruption in 12-22 weeks of gestation pregnancy is offered.

Key words: interruption of pregnancy, individual prognosis.

ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ АКТИВНОСТИ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ ПОМОЩИ БИОУПРАВЛЯЕМОЙ МИЛЛИМЕТРОВОЙ ТЕРАПИИ И БИОУПРАВЛЯЕМОЙ ЦВЕТОСТИМУЛЯЦИИ БЕЛЫМ СВЕТОМ

**Ф.А. ПЯТАКОВИЧ
Т.И. ЯКУНЧЕНКО
В.И. РЯЗАНОВА**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: ryazanovaV1@yandex.ru

В работе представлены результаты исследований о влиянии биоуправляемой миллиметровой терапии и биоуправляемой цветостимуляции белым светом на состояние активности автономной нервной системы больных язвенной болезнью. Воздействие электромагнитными излучениями миллиметрового и светового диапазона длин волн отдельно оказывает корригирующее влияние на вегетативный гомеостаз больных. Но только синхронизированное воздействие с ритмами кровотока и дыхания обоих факторов и комбинированная технология их использования обеспечивают гармонизацию адренергических и холинергических механизмов регулирования вегетативного баланса автономной нервной системы.

Ключевые слова: язвенная болезнь, автономная нервная система, биоуправляемая цветостимуляция, биоуправляемая миллиметровая терапия.

Введение. За последние годы достигнуто немало успехов в изучении факторов, вызывающих формирование язвенного дефекта при язвенной болезни (ЯБ), разработаны и внедрены в повседневную медицинскую практику клинические стандарты лечения, и, тем не менее, несмотря на это, распространенность ЯБ все еще остается на высоком уровне, особенно среди взрослого трудоспособного населения [11, 24]. В последние годы отмечается дальнейшее увеличение заболеваемости и обращаемости по поводу ЯБ [1, 9, 25].

Известно, что появление в течение основного заболевания различных осложнений отрицательно сказывается на параметрах качества жизни пациентов – это потеря трудоспособности и инвалидизация [12, 13]. Продолжает сохраняться высокая частота острых осложнений язв – это кровотечения и перфорации, которые возникают у 25-30% больных ЯБ, особенно у пациентов, страдающих в течение 5-10 лет данной патологией [27]. Тем не менее, ряд авторов отмечают ювенизацию ЯБ [6, 26]. Другие же исследователи, наоборот, считают, что ЯБ все чаще дебютирует у лиц пожилого возраста [14]. В литературе приводятся сведения о существенно возросшей частоте регистрации данного заболевания у лиц пожилого возраста, при этом, по мнению авторов, пациенты старше 60 лет составляют примерно 10% от всех больных ЯБ [4, 8]. Однако, сведений, касающихся особенностей течения рассматриваемой нами патологии в различные возрастные периоды, в отечественной и зарубежной литературе недостаточно [22, 23].

За многие годы работы в направлении, касающемся изучения механизмов возникновения ЯБ, а также способов лечения данного заболевания, ученым всего мира не удалось прийти к единому знаменателю. До настоящего времени в этиологии и патогенезе ЯБ остаются неясные вопросы, на которые не в состоянии ответить ни одна из существующих теорий [3].

Учитывая большое количество лекарственных препаратов, которые применяются для лечения ЯБ, а также неуклонно увеличивающуюся стоимость медикаментов, вызывают все большее внимание и приобретают перспективность использования направления немедикаментозной терапии [3, 7, 10]. К таким способам, например, может быть отнесено экологически чистое электромагнитное излучение [15]. Миллиметровая терапия (ММ-терапия, или КВЧ-терапия) очень хорошо



сочетается с другими методами лечения: фармакологическими, физиотерапевтическими [2]. Существует также метод физиотерапевтического воздействия связанный с передачей световых сигналов через оптическую систему зрительного анализатора человека [16]. Авторами уже получены положительные результаты при использовании в лечении ЯБ комбинации цветостимуляции зеленым светом и миллиметровой терапии в биоуправляемом режиме [5].

В связи с этим актуальной остается задача поиска новых адекватных методов лечения ЯБ на основе использования хронобиологических принципов, осуществляемых посредством комбинированных способов воздействия при помощи миллиметровых волн и белого света в биоуправляемом режиме.

Работа выполнена в соответствии с планами проблемной комиссии по «хронобиологии и хрономедицине» РАМН, с программой РНПВШ 2.2.3.3.3301, а также в соответствии с научным направлением кафедры.

Целью проводимого исследования является усиление эффективности лечебных мероприятий комплексной терапии ЯБ посредством комбинирования биоуправляемой ММ-терапии и биоуправляемой цветостимуляции белым светом.

Задачи исследования:

1. Оценить степень влияния базисной терапии на состояние активности автономной нервной системы (АНС) больных язвенной болезнью.
2. Оценить степень влияния на состояние активности АНС больных язвенной болезнью комбинированного воздействия при помощи базисной терапии и биоуправляемой миллиметровой терапии.
3. Оценить степень влияния на состояние активности АНС больных язвенной болезнью комбинированного воздействия при помощи базисной терапии и биоуправляемой цветостимуляции.
4. Оценить степень влияния на состояние активности АНС больных язвенной болезнью при комбинированном воздействии базисной терапии, биоуправляемой КВЧ-терапии и биоуправляемой цветостимуляции.

Материалы и методы исследования. Для решения сформулированных задач было обследовано 162 человека в возрасте от 27 до 69 лет (средний возраст $46,4 \pm 1,2$ года). Из них мужчин – 110 человек (67,9%), женщин – 52 (32,1%).

Больные находились на лечении в Муниципальной городской клинической больнице № 1 г. Белгорода.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе симптоматическую язву, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, пороки сердца, недостаточность кровообращения, мерцательную аритмию, сахарный диабет, перенесшие острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Все обследованные больные сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, уровню артериального давления, сопутствующим заболеваниям.

Выделены следующие группы пациентов.

Первая группа. В нее вошли 51 человек (средний возраст $43,5 \pm 1,1$ года), в лечении которых применялась только медикаментозная базисная терапия.

Вторая группа. В нее вошли 36 человек (средний возраст $47,6 \pm 0,9$ года), в лечении которых применялась медикаментозная базисная терапия и биоуправляемая миллиметровая терапия.

Третья группа. Представлена 35 пациентами (средний возраст $42,7 \pm 0,8$ года), в лечении которых использовалась медикаментозная базисная терапия и биоуправляемая цветостимуляция белым светом.

Четвертая группа. В нее вошли 40 человек (средний возраст $46,7 \pm 0,9$ года), лечение которых включало медикаментозную базисную терапию, биоуправляемую цветостимуляцию белым светом и биоуправляемую миллиметровую терапию. На курс было использовано 10 процедур.

Способ биоуправляемой миллиметровой терапии (ММ-терапии) осуществлялся следующим образом: пациента усаживали на стул, фиксировали датчик дыхания на грудной клетке (у женщин), на животе (у мужчин); пульсодатчик устанавливали на ногтевой фаланге пальца. Разъем генератора ГЧ-142 соединяли с общим разъемом

выходов датчиков пульса и дыхания. Раструб волновода устанавливали на расстоянии 1 мм от поверхности кожи в точку Хе-гу. Время воздействия 30 минут [20].

Режим ММ-воздействия определялся на основании проводимой фиброгастродуоденоскопии: а) при наличии отека и гиперемии соотношение амплитуд модуляции ритма пульса и дыхания 30% : 70%;

б) при отсутствии признаков воспаления соотношение амплитуд модуляции ритма пульса и дыхания 50% : 50%;

в) при наличии бледности и (или) синюшности соотношение амплитуд модуляции ритма пульса и дыхания 70% : 30%.

Курс лечения включал 10 сеансов.

Цветостимуляцию белым светом проводили при помощи биоуправляемого синхроцветозвукостимулятора [15, 17]. В качестве предъявляемого объекта использовали мелькающие круги белого цвета на протяжении 15 минут. Кодифицированная модель цветостимулирующих паттернов соответствовала ритмам электроэнцефалограммы спящего человека. Поэтому, в первую очередь, сеанс цветостимуляции был направлен на получение эффекта релаксации. На курс было использовано 10 процедур.

Помимо обычного подхода (свободное дыхание) при лечении и при ритмотестировании применялась и методика резонансного дыхания, во время которой пациенту предлагался следующий порядок дыхания: 4 секунды – длительность вдоха, 6 секунд – выдоха.

Оценка влияния проводимых биоуправляемых методов воздействия осуществлялась посредством метода ритмотестирования с использованием информационного анализа макроструктуры ритма сердца. При этом вычисляли следующие показатели энтропии:

1. H – фактическая энтропия системы; $H = -\sum P_i \log_2 P_i$;
2. H_0 – максимальная энтропия системы; $H_0 = \log_2 m$, где m – число классов;
3. h – непредсказуемость паттерна; $h = H/H_0$;
4. R – репродуктивность паттерна; $R = H_0 - H/H_0$;
5. S – стохастичность паттерна; $S = H/H_0 - H$;
6. H_N – нормированная энтропия; $H_N = H / \log_2 N$, где N число наблюдений.

Результаты ритмотестирования степени активности АНС у здоровых и больных язвенной болезнью представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнение показателей степени активности АНС здоровых и больных язвенной болезнью

N п/п	Функциональный класс	Здоровые P_1	Язвенная болезнь P_2	Модуль разности $P_1 - P_2$
2	I. НОРМА	49	0	49
3	II. УП СНС	37	21	16
4	III. ВП СНС	5	59	54
5	IV. РВП СНС	1	20	19
6	V. УП ПНС	7	0	7
7	VI. ВП ПНС	1	0	1
8	$\sum P_i, \%$	100%	100%	-
9	$\sum P_{i1} - P_{i2} $	-	-	151
10	$D(x_i) \% = \sum P_{i1} - P_{i2} * 0,5$	-	-	75,5%

Примечание: в табл. 1 и 2 параметр $D(x_i)$ – величина расхождения распределения, который соответствует не общей площади распределения в процентах.

В предварительных исследованиях на здоровых людях экспериментальным путем были установлены диапазоны нормированной энтропии, которым соответствуют шесть функциональных классов степени активности автономной



нервной системы. Степень активности симпатической и парасимпатической нервной системы (СНС и ПСНС) устанавливали на основе полученных кодов:

1. I-Нормальный гомеостаз;
2. II-Умеренное преобладание симпатической нервной системы (УП СНС);
3. III- Выраженное преобладание симпатической нервной системы (ВП СНС);
4. IV- Резко выраженное преобладание симпатической нервной системы (РВП СНС);
5. V- Умеренное преобладание парасимпатической нервной системы (УП ПНС);
6. VI- Выраженное преобладание парасимпатической нервной системы (ВП ПНС).

Достоверность различий определялась с использованием непараметрического критерия Фишера.

Из представленной таблицы 1 видно, что у здоровых лиц доля гармонических взаимодействий между симпатическим и парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы составляет 49%. На суммарную долю преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы приходится 43%. Из них 37% составляет доля умеренного преобладания симпатического отдела вегетативной нервной системы. На долю парасимпатической нервной системы приходится 8%.

У больных язвенной болезнью в стадии обострения модальный класс распределения находился в зоне выраженного преобладания СНС и его доля составляла 59%. Доля больных имеющих умеренное преобладание СНС составляла 21%, а доля резко выраженного преобладания СНС составляла 20%. Различия в долях преобладания степени активности СНС здоровых и больных статистически достоверны ($p < 0,05$).

Сравнительные результаты, полученные в процессе исследования больных, в периоде до лечения и после комбинации базисной терапии с воздействием биоуправляемыми миллиметровыми волнами и электромагнитными излучениями светового диапазона длин волн представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели состояния АНС до лечения и больных в группах № 1, № 2, № 3, № 4

Функциональный класс	До Леч-я	Группа № 1 P ₁ %	Группа № 2 P ₂ %	Группа № 3 P ₃ %	Группа № 4 P ₄ %	Модуль разности		
						P ₁ -P ₂	P ₂ -P ₃	P ₁ -P ₄
I. НОРМА	0	0	5	10	6	5	5	6
II. УП СНС	21	29	15	33	49	14	18	28
III. ВП СНС	59	57	56	50	40	1	6	19
IV. РВП СНС	20	14	20	7	5	6	13	15
V. УП ПНС	0	0	2	0	0	2	2	0
VI. ВП ПНС	0	0	2	0	0	2	2	0
Σ P, %	100%	100%	100%	100%	100%	-	-	-
Σ P _{i1} - P _{i2} , %	-	-	-	-	-	30	46	68
D(x _i), %	-	-	-	-	-	15	23	34
P-уровень значимости	-	-	-	-	-	<0,05	<0,05	<0,05

Из табл. 2 следует, что состояние активности автономной нервной системы больных в периоде до лечения и в группе больных с базисной терапией статистически достоверно не отличаются. Об этом свидетельствует малая величина расхождения распределений, которая составляет всего 8%, что указывает на низкую информативность рассматриваемых диапазонов.

В периоде после лечения все сравниваемые группы между собой отличаются достоверно. Так в третьей группе больных, по сравнению со второй группой, отмечено достоверное уменьшение доли пациентов с резко выраженным преобладанием

симпатической нервной системы и увеличение доли пациентов с нормальным гомеостазом и умеренным преобладанием симпатической нервной системы.

В четвертой группе пациентов, леченных при помощи базисной терапии и комбинации электромагнитных излучений миллиметрового и светового диапазона длин волн, отмечаются самые выраженные сдвиги вегетативного гомеостаза. В частности, доля пациентов с умеренным преобладанием симпатической нервной системой и нормальным гомеостазом возросла до 55% и снизилась до 5% доля пациентов, имевших резко выраженное преобладание симпатической нервной системой.

Резюмируя изложенный материал, следует отметить, что срыв компенсации с последующим обострением заболевания осуществляется через реакцию напряжения, которая обуславливает развитие гормонально-медиаторной диссоциации в высших вегетативных центрах. Многочисленными исследованиями последних лет доказано, что в качестве наиболее чувствительных и оперативных индикаторов нейровегетативной регуляции у больных можно использовать интегральные показатели внутренней структуры ритма сердца. Проведенные нами исследования по ритмотестированию больных язвенной болезнью доказали возможность разделения больных на шесть функциональных классов динамика которых в процессе проводимого комбинированного лечения позволяет оперативно отслеживать, как успешность, так и эффективность лечебных мероприятий [21].

Рассмотренные факты исследования параметров ритма сердца в процессе комбинированного лечения с использованием биоуправляемой миллиметровой терапии и биоуправляемой цветостимуляции свидетельствуют об увеличении вклада холинергических механизмов регуляции. Показано, что только медикаментозная базисная терапия на показатели автономной нервной системы не влияет.

Нарушения ритма ночь-день у больных язвенной болезнью являются одним из важных механизмов снижения уровня общего самочувствия. Импульсный свет, адресуясь, в первую очередь, к зрительному анализатору, опосредованно повышает уровень общего бодрствования. Попадая в глаз, свет возбуждает рецепторы сетчатки, которые преобразуют частицы света в электрические сигналы. Электрические сигналы, передаваемые зрительным нервом, достигают супрахиазмальных ядер (SCN). Несколько тысяч нервных клеток в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса объединены в нейронную сеть и представляют собой источник биоритмов организма человека. Внутри нейронов SCN запускаются молекулярные механизмы, регулирующие работу часовых генов.

Свой вклад в саногенез язвенной болезни вносит и биоуправляемая ритмическая цветостимуляция белым светом. И здесь следует рассмотреть два механизма. Прежде всего, этот метод вызывает трансформацию неродинамической активности мозга за счет синхронизации ЭЭГ в альфа- и тета-диапазоне, что и обеспечивает модификацию функционального состояния пациента. С другой стороны, биоуправляемая цветостимуляция за счет синхронизации с ритмами пульса и дыхания, корригирует ритмы микроциркуляции в области SCN и, тем самым, восстанавливает их правильную ритмическую активность [16, 17, 19].

Динамика клинической картины напрямую зависит от выбранных способов комбинации миллиметровой терапии и цветостимуляции. Так, значительная регрессия клинических проявлений язвенной болезни, связанная с болевым, диспепсическим и астено-невротическим синдромом отмечается на 3–4 день лечения в группах №3 и №4, а в группе №2 только на 7–8 день, в группе №1 лишь к 9–10 дню лечения.

Таким образом, наиболее эффективной комбинацией терапии язвенной болезни следует признать использование на фоне базисной терапии биоуправляемой миллиметровой терапии и биоуправляемой цветостимуляции белым светом.

Выводы.

1. Реализована структура биотехнической системы миллиметровой терапии, отличающаяся возможностью широкополосной амплитудно-частотной модуляции несущего крайне высоко частотного сигнала низко частотными сигналами пульса, дыхания и мышечного тремора.



2. На основе детерминированных моделей разработан алгоритм цветостимуляции для кодифицированных формул цветового воздействия, отличающийся биоциклически изменяемой структурой, которая включает цветовую составляющую и временную композицию и позволяющая реализовать воздействие в ритмах паттерна ЭЭГ.

3. Разработан макетный образец биотехнической системы цветостимуляции, реализованный на базе персональной ЭВМ, включающий блоки психологического тестирования, формирования цветостимулов с таблицей цветов и отличающейся тем, что содержит блоки хронодиагностики и биологического таймера, что обеспечивает синхронизацию цветостимулов с пульсовым выбросом и циклами дыхания испытуемого и приводит к трансформации исходного паттерна ЭЭГ с последующей модификацией функционального состояния.

4. Характер наблюдаемых изменений в процессе комбинированного воздействия при помощи биоуправляемой КВЧ-терапии и цветостимуляции связан с коррекцией регуляторных процессов на внутрисистемном и межсистемном уровнях. Это касается, прежде всего, модификации нейродинамических процессов мозга, степени активации подкорковых нервных центров, нормализации вегетативного статуса, восстановления гармонии биоритмов и, прежде всего, ритмов сна-бодрствования.

Литература

1. Амиров, Н.Ш. Некоторые аспекты современного представления о патогенезе язвообразования / Н.Ш. Амиров, А.С. Логинов, И.П. Павлов // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1999. – № 1. – С.3 – 9.
2. Бецкий, О.В. Применение низкоинтенсивных миллиметровых волн в биологии и медицине / О. В. Бецкий, Н. Н. Лебедева // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2007. – № 1. – С. 32-59.
3. Василенко, В.Х. Язвенная болезнь: соврем. представления о патогенезе, диагностике, лечении / В. Х. Василенко, А. Л. Гребенев, А. А. Шептулин ; АМН СССР. – М. : Медицина, 1987. – 285 с.
4. Васильев, Ю.В. Фармакоэкономические аспекты 1-недельной эрадикационной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Ю. В. Васильев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – Т. 17, № 4. – С. 61-64.
5. Григорова С.Ю. Оценка функционального состояния больных язвенной болезнью после проведенной хронотерапии в виде биоуправляемой цветостимуляции / С. Ю. Григорова, Т.И. Якунченко, А.С. Солдаткин // Научные труды V международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» – М. Изд-во РУДН. 22–23 октября 2004. – С.97 – 98.
6. Денисова, Н.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у подростков / Н. А. Денисова // Врач. – 1993. – № 2. – С. 21-25.
7. Кравцова, Т.Ю. Механизмы дисрегуляции при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Т. Ю. Кравцова // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 1. – С. 35-40.
8. Лазебник, Л.Б. Реабилитация больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. Б. Лазебник, Г. В. Сухарева // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 72, № 2. – С. 70-72.
9. Малов, Ю.С. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза язвенной болезни / Ю. С. Малов // Клиническая медицина. – 1993. – № 7. – С. 55-61.
10. Никитин, А. В. Лазеротерапия в гастроэнтерологии / А. В. Никитин, В. В. Лахин, И. А. Гришина // Лазерная медицина. – 1997. – № 2. – С. 31.
11. Оноприев, В.И. Изучение распространения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на примере одного из районов Краснодарского края (Адлерский район г. Сочи) / В. И. Оноприев, О. В. Кокуева, К. А. Офлиди // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 5. – С. 32.
12. Орзиев, З. М. Значение уровня инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* в оптимизации суточной дозы антигеликобактерных средств / З. М. Орзиев, Ф. Э. Нурбаев, Г. Ш. Рахимова // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 10. – С. 34-36.
13. Орзиев, З. М. Эффективность эрадикационной антигеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при различном режиме приема

препаратов / З. М. Орзиев, Ф. Э. Нурбаев, Г. Ш. Рахимова // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 6. – С. 48-49.

14. Пальцев, А. И. Особенности клиники, диагностики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого возраста / А. И. Пальцев, Е. Э Абрамова // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 1999. – № 9. – С. 131.

15. Пятакович, Ф. А. Биотехнические системы хронофизиотерапии / Ф. А. Пятакович, Т. И. Якунченко. – Белгород : Изд-во БелГУ, 2001. – 180 с.

16. Пятакович, Ф. А. Циклически управляемая бинокулярная синхроцветостимуляция / Ф. А. Пятакович // Циклические процессы в природе и обществе: материалы второй междунар. конф. и третьего междунар. семинара «Золотая пропорция и проблемы гармонии систем», Ставрополь, 18-23 окт. 1994 г. / Ставроп. гос. ун-т ; под ред. В. Д. Чурсина. – Ставрополь, 1994. – С. 66-70.

17. Пятакович, Ф.А., Пронин В.Т., Якунченко Т.И. Биоуправляемый синхроцветозвукостимулятор. // Свидетельство N 3093 от 16.11.1996 г. Опубл. Бюл. N 11 от 16.11.1996 г.

18. Пятакович, Ф.А. Биоуправляемая хронофизиотерапия./ Ф.А. Пятакович, С.Л.Загузкин, Т.И.Якунченко. //Учебное пособие рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России (№398 от 19.12.01.) в качестве учебного пособия для системы послевузовской подготовки врачей. Белгород – 2002. –с.162.

19. Пятакович, Ф.А. Основные направления развития биоуправляемых технических средств для цветостимуляции и цветотерапии. //Труды V Всероссийского съезда физиотерапевтов и курортологов и Российский научный форум «Физические факторы и здоровье человека».-Москва. 2002.-С. –439-445.

20.Пятакович, Ф.А., Якунченко Т.И., Загузкин С.Л. Патент № 2212879 от 27 сентября 2003 г. на изобретение Способ лечения осложненной язвенной болезни желудка и 12-ти перстной кишки при помощи биоуправляемой миллиметровой терапии. Приоритет от 25.01.2002 г.

21. Пятакович, Ф.А. Клиническая оценка эффективности биоуправляемой системы ММ – терапии, работающей на лампе обратной волны./ Ф.А. Пятакович, Т.И. Якунченко // Миллиметровые волны в биологии и медицине.-Москва,1997.-№9.-С.10-14.

22. Сравнительная характеристика течения язвенной болезни в различные возрастные периоды / Я. М. Вахрушев, Л. И. Ефремова, Е. В. Белова [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 15-18.

23. Филимонов, Р. М. Подростковая гастроэнтерология: руководство для врачей / Р. М. Филимонов. – М. : Медицина, 1990. – 283 с.

24. Циммерман, Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. Вып. 1. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я. С. Циммерман. – Пермь : Изд-во ПермГМА, 2000. – 255 с. : ил.

25. Циммерман, Я.С. Язвенная болезнь и иммунная система организма / Я. С. Циммерман, Е. В. Михалёва // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 7. – С. 15-21.

26. Шигабутдинова, Ф.Г. Особенности курации больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки молодого возраста в амбулаторных условиях / Ф. Г. Шигабутдинова, К. Н. Агишева, В. А. Закирова // Перспективные проблемы в гастроэнтерологии. – 1994. – № 3. – С. 161-162.

27. Travis, S. P. L. Gastroenterology / S. P. L. Travis, R. H. Taylor, J. J. Misiewicz. – 2nd ed. – Oxford ; Malden, MA : Blackwell Science, 1998. – 505 p. : ill.

INFLUENCE ON CONDITION OF THE AUTONOMOUS NERVOUS SYSTEM OF COMBINED TREATMENT OF PEPTIC ULCER USING OF BIOCONTROL MILLIMETER THERAPY AND BIOCONTROL COLOUR STIMULATION BY WHITE LIGHT

**F.A. PYATAKOVICH
T.I. YAKUNCHENKO
V.I. RYAZANOVA**

*Belgorod National
Research University*

e-mail: piatakovich@mail.ru

Results of the studies of influence of biocontrol millimeter therapy and biocontrol colourstimulation by white light on condition of the activities of the autonomous nervous system at sick of peptic ulcer are presented. The influence by electromagnetic radiations millimeter and light range of the lengths of the waves separately renders the correcting influence upon vegetative homeostasis sick. But only timed influence with rhythm hemocirculation and breathings both factor and multifunction technology of their use provide balance adrenergic and cholinergic mechanism regulations vegetative balance of the autonomous nervous system.

Key words: peptic ulcer, autonomous nervous system biocontrol color stimulation, biocontrol millimeter therapy.



УДК 616.9-07-092-037

ЦИТОКИНЫ РАННЕЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ю.В. ИВАНОВ¹
М.В. ШИПИЛОВ²
В.В. ИВАНОВ³

¹⁾ *Клиническая больница №83
Федерального медико-
биологического агентства
России, г. Москва*

²⁾ *Смоленский государственный
университет*

³⁾ *Консультативно-
диагностическая поликлиника
№1, г. Смоленск*

e-mail: med_infect@land.ru

Исследована концентрация белков ранней фазы воспаления: интерферона- α (IFN- α) и интерлейкина-8 (IL-8) – в сыворотке крови 96 больных острыми респираторными вирусными инфекциями методом иммуноферментного анализа. Контролем служила кровь здоровых доноров. Определено повышение IFN- α в остром периоде гриппа рН1N1 (среднетяжёлого и тяжелого течения), среднетяжелых форм парагриппа и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а IL-8 – в остром периоде аденовирусной инфекции (среднетяжёлой формы) и при тяжелом течении гриппа рН1N1. Только тяжёлое течение гриппа рН1N1 характеризовалось одновременным повышением IFN- α и IL-8 (причём повышение IL-8 было многократным). Полученные результаты были использованы при создании экспертной системы "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ".

Ключевые слова: интерферон- α , интерлейкин-8, грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция.

Введение. Интерферон- α (IFN- α) и Интерлейкин-8 (IL-8) являются регуляторными белками, активно участвующими преимущественно в начальном этапе воспалительного процесса. Они относятся к тем цитокинам, которые "запускают" каскад цитокиновых реакций, обеспечивающих адекватный врождённый неспецифический локальный и системный ответ на внедрение чужеродного агента. Повышенная продукция IFN- α иммунокомпетентными клетками в месте воспаления происходит практически сразу после внедрения вируса (уже через 30-40 минут), а повышенная концентрация данного цитокина в периферической крови определяется через 2-8 часов с начала запуска инфекционного процесса [1, 3].

Основная функция белков ранней фазы состоит в клеточной активации [1, 3-5]. Так, IFN- α является наиболее мощным из цитокинов активатором макрофагов. К тому же, он активизирует НК-клетки и подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Основная роль IL-8 состоит в хемотаксическом и активирующем воздействии, прежде всего, на нейтрофилы: в дегрануляции и стимуляции лейкоцитов, усилении миграции фагоцитов в место внедрения чужеродного микроорганизма, следующих по градиенту концентрации сигнала в направлении к его источнику, и стимуляции фагоцитоза, а также в усилении иммунокомпетентными клетками синтеза молекул адгезии [4, 5]. Как и другие про- и противовоспалительные цитокины, данные белки являются важнейшим звеном биологической мультисистемы – "цитокиновой сети", необходимой организму для осуществления межклеточных взаимодействий, что является основой поддержания клеточного гомеостаза [1, 3].

Хотя продукция белков-регуляторов в зоне воспаления осуществляется многочисленными клетками организма, не обязательно относящимися к иммунокомпетентным, более интенсивная продукция IFN- α происходит активированными макрофагами, а IL-8, помимо макрофагов, – нейтрофилами [5]. Так как при попадании в общий (системный) кровоток IFN- α и IL-8, как и любые другие цитокины, быстро разрушаются и/или связываются с соответствующими рецепторами, их высокий уровень в периферической крови определяется, преимущественно, при тяжёлых инфекционных заболеваниях (сепсисе, тяжёлом течении пневмонии, инфекции новорождённых и др.) с достаточно большой зоной поражения. Например, установленную прямую корреляцию между тяжестью течения и уровнем IL-8 (с более высокими значениями у больных с неблагоприятным исходом) было рекомендовано использовать в качестве дополнительного прогностического критерия течения сепсиса [10].

Повышение уровня IFN- α в остром периоде со снижением до нормы в периоде реконвалесценции характеризует патогенез многих острых вирусных инфекций, в том числе и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [5]. Исследования уровня IL-8 в различных биологических жидкостях больных ОРВИ также проводились, но они были неполными и разнонаправленными. Так, повышенный уровень IL-8 в плазме крови и носоглоточной слизи был обнаружен у детей раннего возраста с тяжёлым течением респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РС-инфекции); причем этот высокий уровень IL-8 в плазме крови прямо коррелировал с тяжестью заболевания [7]. В недавнем исследовании больных гриппом рН1N1 достоверное повышение, оказавшееся значительным (в 8,2 раза), уровня IL-8 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой было определено именно у больных с тяжёлым течением заболевания. Этот повышенный показатель был статистически значимо выше, чем уровень IL-8 у больных со среднетяжёлым течением заболевания [8]. Другими исследователями [9] была определена повышенная концентрация IL-8 у больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1, характеризующимся развитием острого респираторного дистресс-синдрома. У больных же со среднетяжёлым течением гриппа рН1N1 уровень IL-8 достоверно не отличался от нормы, что дало авторам основание предположить, что хемокин IL-8 наиболее активно участвует в реализации системной воспалительной реакции, обусловленной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов эффекторными клетками крови, именно при тяжёлом течении заболевания и – наряду с другими цитокинами (в частности, IL-6 и фактором некроза опухоли- α), уровень которых был повышен как при среднетяжёлой, так и тяжёлой формах, – также может являться ярким маркером тяжелого течения гриппа А/Н1N1 [8, 9].

Однако в доступной нам литературе не оказалось работ, исследующих данные белки у больных ОРВИ различной этиологии (наиболее часто встречающихся в популяции) в сопоставлении друг с другом.

Цель настоящей работы – изучение динамики уровня белков ранней фазы воспаления (IFN- α и IL-8) у больных ОРВИ с определением возможной их патогенетической и прогностической роли.

Материалы и методы исследования. Обследовано 86 больных средней тяжести в возрасте 15–54 лет: гриппом рН1N1 (n=18), гриппом А/Н3N2 (n=17), аденовирусной инфекцией (n=17), парагриппом (n=21) и РС-инфекцией (n=13). Отдельную группу (n=10) составили больные с тяжёлым течением рН1N1 и летальным исходом в возрасте 19–61 лет. Кровь забирали в остром периоде (1–2 день болезни) и периоде реконвалесценции (на 7–9 день болезни). Диагноз подтверждали с помощью метода полимеразной цепной реакции или реакции непрямой геммагглютинации (выявлением специфических антител с ростом их титра в 4 и более раз). Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа коммерческими тест-системами ЗАО "Вектор-Бест" (Россия).

Результаты клинических и лабораторных исследований были внесены в специально разработанные карты индивидуального обследования пациентов с последующим представлением в виде электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием пакета StatGraphics 15.0.

Нормальность распределения вариационных рядов (соответствие закону Гаусса) проверяли с помощью критериев согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкса, одного из самых мощных критериев нормальности. При выполнении гипотезы нормальности распределения в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали выборочное среднее (M_0) [2]. В случае нормального распределения каждой из выборок межгрупповые различия выявляли при помощи t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера для сравнения дисперсий. При не выполнении гипотезы нормальности распределения в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали медиану – показатель наименее подверженный влиянию со стороны индивидуальных колебаний признака. В таком случае выборки между собой сравнивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни – рангового критерия, хорошо приспособленного для анализа малых выборок и

робастного к виду закона их распределения, а также двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова [2]. Уровень значимости при проверке всех статистических гипотез – $p < 0,05$ (доверительная вероятность $> 0,95$).

Контролем служила кровь 17 здоровых доноров в возрасте 19–40 лет, у которых медиана и диапазон значений IFN- α составили 0,85 (0–8,6) пг/мл, а IL-8 – 8,3 (0,2–250) пг/мл. Полученные нами значения контрольной группы лиц согласуются со средними показателями, полученными при обследовании сыворотки крови 68 здоровых доноров фирмой-производителем тест-систем "Вектор-Бест": IFN- α – 0–5 пг/мл, IL-8 2 пг/мл (0–10 пг/мл).

Результаты. Сравнительная характеристика динамики концентрации исследуемых цитокинов в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции в сыворотке крови больных ОРВИ представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика уровня цитокинов (IFN- α и IL-8)
у больных ОРВИ**

Группы больных ОРВИ в зависимости от этиологии		Медиана цитокина (диапазон значений), пг/мл	
Период	Цитокин	Острый период	Реконвалесценция
Грипп рН1N1 (среднетяжёлое течение)	IFN- α	13,2 (0–82,6) [#] , n = 17	2,1 (0–13,7) [*] , n = 17
	IL-8	10,2 (4,5–28,9) [*] , n = 15	14,1 (1,2–250), n = 14
Грипп рН1N1 (тяжёлое течение /умершие/)	IFN- α	8,55 (0–500) [#] , n = 10	–
	IL-8	104,5 (12,7–250) [#] , n = 10	–
Грипп А/Н3N2	IFN- α	0,55 (0–31,1) ^{**} , n = 14	1,4 (0–19,5), n = 13
	IL-8	14,55 (1,4–201,9) [*] , n = 14	5,85 (1,9–93,4), n = 12
Аденовирусная инфекция	IFN- α	5,8 (0–148), n = 17	2,95 (0–51,6), n = 12
	IL-8	51,6 (3,6–250) [#] , n = 17	11,85 (1,9–250), n = 12
Парагрипп	IFN- α	9,05 (0–193,7) [#] , n = 18	2,25 (0–44,9), n = 16
	IL-8	10,8 (2,0–250) [*] , n = 20	23,6 (4,3–111,2), n = 16
РС-инфекция	IFN- α	4,95 (0,2–49,0) [#] , n = 12	2,7 (0–11,7), n = 13
	IL-8	25,3 (1,7–176,3), n = 13	34,9 (0,8–250), n = 13

Примечание:

* – достоверные различия показателей в динамике заболевания ($p < 0,05$).

** – достоверные различия между группой больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 и другими ОРВИ, находящимися в остром периоде заболевания ($p < 0,05$).

– достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

n – число обследованных пациентов.

Отмечено повышение концентрации IFN- α в остром периоде среднетяжёлого ($p < 0,001$) и тяжёлого течения гриппа рН1N1 ($p < 0,05$), парагриппа ($p < 0,05$),

РС-инфекции ($p < 0,05$). Похожая тенденция выявлена и в остром периоде аденовирусной инфекции, но она не носила достоверного характера ($p = 0,055$, $p > 0,05$). У больных гриппом А/Н3N2 в остром и реконвалесцентном периодах заболевания уровень IFN- α в крови не изменялся.

Достоверных отличий концентрации IFN- α у больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 в сравнении с его среднетяжёлым течением (острым периодом) определено не было ($p > 0,05$), однако уровень IFN- α статистически значимо был выше у каждой из указанных двух выборок в сравнении с соответствующим периодом среднетяжёлого течения гриппа А/Н3N2 ($p < 0,05$).

У всех групп больных ОРВИ к периоду реконвалесценции уровень IFN- α в сравнении с контролем был нормализован ($p > 0,05$), что достаточно характерно для провоспалительных цитокинов, активно участвующих на начальном этапе инфекционного процесса (в фазе активации).

Наивысший уровень IL-8 (в более чем в 12 раз по сравнению с нормой) был зарегистрирован у лиц с тяжёлым течением рН1N1 с неблагоприятным прогнозом (104,5 пг/мл), что может соответствовать максимальной активации иммунных клеток (прежде всего макрофагов) в зоне воспаления. Данная концентрация IL-8 была статистически значимой не только в сравнении с контролем ($p < 0,05$), но и с острым периодом среднетяжёлого течения гриппа А как рН1N1 ($p < 0,01$), так и А/Н3N2 ($p < 0,05$), а также парагриппа ($p < 0,05$). Помимо этого, определено статистически значимое повышение (в 6,2 раза) уровня IL-8 в остром периоде аденовирусной инфекции (51,6 пг/мл) по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и с группой больных среднетяжёлым течением гриппа рН1N1 ($p < 0,05$) с нормализацией данного показателя к периоду реконвалесценции.

В других группах обследуемых больных среднетяжёлой формой ОРВИ (грипп рН1N1, грипп А/Н3N2, парагрипп, РС-инфекция), несмотря на визуальное повышение показателя и более значительный диапазон значений в исследуемые периоды заболевания, статистически значимого изменения уровня IL-8 в крови в сравнении с контролем выявлено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение результатов. В связи с преобладающим местным (дистантным), а не системным действием исследованных цитокинов, а также их быстрым разрушением и связыванием со специфическими рецепторами в кровотоке, не удивительно, что их концентрация в периферической крови очень слабо отражает те процессы, которые происходят в зоне воспаления, поэтому отсутствие изменений уровня IFN- α и IL-8 при гриппе А/Н3N2 является достаточно прогнозируемым фактом.

В ходе настоящего исследования была определена следующая закономерность: в подавляющем большинстве среднетяжёлых форм ОРВИ изученной нами этиологии (грипп рН1N1, парагрипп, РС-инфекция, аденовирусная инфекция) в системном кровотоке отмечено повышение только одного из исследуемых факторов, что может свидетельствовать о превалировании в раннюю фазу инфекционного процесса (фазу активации) активности определённых клеточных популяций крови, ответственных за синтез белка-регулятора ранней фазы: моноцитов/макрофагов – IFN- α (чаще) или моноцитов/макрофагов и нейтрофилов – IL-8 (реже). И только тяжёлое течение гриппа рН1N1 характеризовалось одновременным повышением уровня обоих факторов (причём в случае IL-8 это повышение было многократным). Данное обстоятельство наводит на мысль о возможном «сломе» защитных механизмов при гриппе рН1N1, характеризующимся бесконтрольной активацией как моноцитов/макрофагов, так и нейтрофилов с усиленной выработкой ими исследуемых цитокинов, прямо или косвенно (путём инициирования каскада цитокиновых реакций) участвующих в дальнейшем в реализации механизмов повреждения различных тканей с последующим нередким летальным исходом, т.е. в так называемом "цитокиновом шторме (буре)", что согласуется с данными литературы [8, 9].

В связи с определенной в результате исследования «обычной» схемой реагирования цитокиновой сети в виде умеренного повышения концентрации только одного из факторов: IFN- α (чаще) или IL-8 (реже) –, отклонения от данной схемы можно рассматривать как дисбаланс функционирования системы



иммунокомпетентных клеток. Наиболее выраженные изменения касались, кроме тяжелого течения гриппа рН1N1, и аденовирусной инфекции, в остром периоде которой было выявлено значительное (в 6 раз) повышение уровня IL-8. Возможно, избыточная стимуляция нейтрофилов, не наблюдаемая при других среднетяжелых формах ОРВИ и характеризующаяся повышением продукции IL-8, при аденовирусной инфекции является компенсаторной реакцией иммунной системы на недостаточную активность макрофагов по выработке IFN- α , приводящей к "выпадению" части IFN- α из цепочки цитокиновых реакций. Выявленный в результате исследования нормальный уровень IFN- α в остром периоде данного заболевания, по-видимому объясняется тем, что IL-8 может ингибировать активность IFN- α [5].

Выводы. Таким образом, на примере белков ранней фазы воспаления выявлено, что оба фактора, играют важную роль в начальной фазе инфекционного процесса, причем при среднетяжелых формах ОРВИ различного генеза обычно превалирует выработка IFN- α в сравнении с IL-8. Усиление же синтеза IL-8 соответствующими клеточными популяциями крови наблюдается лишь в остром периоде аденовирусной инфекции и при тяжелом течении гриппа рН1N1.

Заключение. Высокий уровень IL-8 (в 10 и более раз) может указывать на тяжелое, неблагоприятное течение гриппа рН1N1. Динамика уровня IFN- α , характеризующаяся повышением в остром периоде со снижением в сыворотке крови к периоду реконвалесценции при нормальных показателях IL-8, может свидетельствовать о благоприятном течении ОРВИ. На основе полученных данных концентрация исследуемых цитокинов в сыворотке крови была нами использована в качестве одного из дополнительных критериев прогноза в разработанной экспертной системе "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" [6].

В процессе проводимого лечения больных ОРВИ рекомендуется учитывать возможность развития цитокинового дисбаланса, связанного с усилением синтеза белков ранней фазы воспаления, в связи с чем в перспективе патогенетически обоснованным, по нашему мнению, будет устранение возникшего нарушения с помощью лекарственных препаратов, корригирующих уровень IL-8 и IFN- α . Особенно эта коррекция должна касаться лечения больных с тяжелым течением гриппа рН1N1.

Литература

1. Гавришева, Н.А. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: Учебное пособие. / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. – СПб.: ЭЛБИ–СПб. – 2006. – 282 с.
2. Кобзарь, А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. – М.: Физматлит. – 2006. – 816 с.
3. Нагоев, Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года). – Инфекционные болезни. – 2011. – Том 9. – Приложение №1. – М. – 2011. – С. 260.
4. Симбирцев, А. С. Интерлейкин-8 и другие хемокины / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 9 – 14.
5. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука. – 2000. – 231 с. – (серия учебных пособий. Т. 1., Т. 2).
6. Усков, А.А. Экспертная система "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" / А.А. Усков, М.В. Шипилов // Информатика, математическое моделирование, экономика: сборник научных статей по итогам Международной научно-практической конференции (г. Смоленск, 22 апреля 2011 г.). – Смоленск. – 2011. – Т.1 – С. 185-188.
7. Bermejo-Martin, J.F. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children / J.F. Bermejo-Martin (and oth.) // Eur. Cytokine Netw. – 2007. – Vol. 18. – № 3. – P. 162-167.
8. Bermejo-Martin, J.F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J.F. Bermejo-Martin (and oth.) // Crit Care. – 2009. – Vol. 13. – №6. – P. 201.
9. Hagau, N. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. / N. Hagau (and oth.) // Crit. Care. – 2010. – Vol 14. – №6. – P 203.
10. Mera, S. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis / S. Mera (and oth.) // APMIS. – 2011. – Vol. 119. – №2. – P. 155-163.

CYTOKINES EARLY PHASE OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS

U.V. IVANOV¹
M.V. SHILOV²
V.V. IVANOV³

*¹⁾ Clinical hospital №83 of the
Federal Medical-Biological
Agency of Russia, Moscow*

²⁾ Smolensky State University

*³⁾ Advisory-diagnostic
polyclinic №1, Smolensk*

e-mail: med_infect@land.ru

Investigated the concentration of proteins of the early phase of inflammation: interferon- α (IFN- α) and interleukin-8 (IL-8) in the serum of 96 patients with acute respiratory viral infections by enzyme immunoassay. Control was blood of healthy donors. Defined increase of IFN- α in the acute stage of influenza pH1N1 (moderate and severe), moderate forms of parainfluenza and respiratory syncytial virus infection, and IL-8 – in the acute phase of adenovirus infection (moderate form) and in severe influenza pH1N1. Only the severity of influenza pH1N1 characterized by a simultaneous increase immediately IFN- α and IL-8 (increasing IL-8 was repeated). The results were used to create an expert system "Express-diagnosis and prognosis of ARVI".

Key words: interferon- α , interleukin-8, influenza, parainfluenza, adenoviral infection, respiratory syncytial virus infection, ARVI.



УДК 616.12 – 008.46

ДИССИНХРОНИЯ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ

О.А. ОСИПОВА*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail: osipova_75@inbox.ru*

Рассматривается роль диссинхронии миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности, диагностические критерии и методики определения диссинхронии, а так же возможности её хирургического лечения. Проведен анализ литературы по исследуемой теме, представлены результаты основных исследований.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диссинхрония миокарда, эхокардиография, сердечная ресинхронизирующая терапия, коронарная реваскуляризация.

Введение. По данным эпидемиологических исследований последних лет, проведенных в нашей стране в рамках исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, известно, что распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции составляет 7% [1, 2], распространенность ХСН I-IV функционального класса (ФК) в Европейской части РФ – 12,3% (мужчины – 9,86%, женщины – 14,2%), тяжелая форма ХСН, соответствующая III-IV ФК, встречается в 2,3% случаев [2].

Средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I-IV ФК составляет 6%. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%, то есть за один год в РФ умирает до 612 тыс. больных ХСН [3]. Анализ ряда исследований [4-10] показывает, что общая смертность при симптоматичной ХСН варьирует в пределах 20-30% больных за 2-2,5 года. Внезапная сердечная смертность (ВСС) достигает 50% и более от общей, причем доля ВСС будет снижаться в группах пациентов с тяжелой формой ХСН, соответствующих III и, особенно, IV ФК по NYHA.

Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие СН происходит по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. В рамках изучения патофизиологических механизмов развития СН было выявлено отрицательное действие нарушения внутрижелудочковой проводимости в любом из желудочков на клиническую нестабильность и повышение риска смерти у пациентов с СН [11, 12].

Диссинхрония при хронической сердечной. Одной из важных причин ХСН, внимание к которой привлечено в последнее время, является диссинхрония сердца (ДС) [13]. В современном понимании диссинхрония сердца это разобщенность сокращений его камер и/или сегментов миокарда, вследствие нарушений проведения импульса, которая приводит к снижению насосной функции сердца и увеличению потребления энергии миокардом. Она, возможно, способствует формированию и прогрессированию ХСН [14, 15]. У 15% пациентов с ХСН [16-18], и более чем у 30% пациентов с умеренными или значительно выраженными симптомами ХСН патологический процесс вызывает снижение сократимости миокарда и нарушения в проводящей системе сердца, приводящее к выраженной задержке начала систолы правого и левого желудочка (ЛЖ) [19-21].

Наиболее распространенными нарушениями проведения импульса в проводящей системе сердца являются блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) – от 25 до 36% [11], реже – за счет блокады правой ножки пучка Гиса (4-6%) нарушения меж- и внутрижелудочковой проводимости, проявляются расширением комплекса QRS на ЭКГ [22].

C.Wiggers [23] в 1925 году показал, что аномальная активация желудочков при стимуляции верхушки правого желудочка (ПЖ), как и при БЛНПГ, ведет к снижению функции левого желудочка (ЛЖ) и его структурным изменениям. Измененная

последовательность электрической активации желудочков при БЛНПГ ведет к механической диссинхронии желудочкового цикла и всего сердечного цикла с непосредственным отрицательным влиянием на гемодинамику. Вследствие того, что электрический импульс распространяется справа налево (эксцентричная активация желудочков), и не по системе Гиса-Пуркинье, а непосредственно по миокарду, он достигает ЛЖ позднее и скорость его распространения меньше чем в норме. В результате, механическая систола ЛЖ заметно запаздывает относительно систолы ПЖ и становится более продолжительной. Возбуждение заднебоковой стенки ЛЖ происходит позднее межжелудочковой перегородки (МЖП), что значительно снижает гемодинамическую эффективность систолы ЛЖ т.к. отсутствует синхронность сокращения стенок ЛЖ. Происходит удлинение фаз предизгнания, изоволюметрического сокращения и расслабления ЛЖ. В итоге, значительно сокращается диастола ЛЖ, что препятствует нормальному наполнению ЛЖ. Фазы быстрого и медленного (систола предсердий) наполнения ЛЖ наслаиваются друг на друга, уменьшая вклад предсердной систолы. Разобценная активация папиллярных мышц митрального клапана ведет к поздней диастолической или пресистолической регургитации, которая не связана с анатомическим субстратом и является обратимой [24-27].

Диагностические критерии и методики определения диссинхронии.

ЭКГ-признаками диссинхронии является расширение интервала QRS ≥ 120 мс [14, 28]. Оценка этого показателя по электрическому маркеру механической диссинхронии, показывает его присутствие у 15% среди всех больных ХСН [16-18]. Для пациентов с симптоматичной и тяжелой ХСН, частота встречаемости расширенного QRS комплекса увеличивается более чем в 2 раза и превышает 30% [19-21]. Кроме того, ширина желудочкового комплекса на ЭКГ является важным прогностическим критерием: при ее увеличении прогрессивно увеличиваются летальность и частота внезапной смерти при ХСН [22].

Выделяют предсердно-желудочковую, межжелудочковую, внутрижелудочковую, межпредсердную диссинхронию [31]. Сегодня известно, что механическая диссинхрония сердца может существовать без ее электрической манифестации на ЭКГ. В подобных случаях, основным методом определения наличия диссинхронии у пациентов с ХСН является Эхо-КГ и другие, производные от них методики [32]. По данным авторов [29, 30], использовавших для выявления диссинхронии методы ЭхоКГ, ее наличие было установлено у более чем у 80% больных с выраженной ХСН.

Эхо-КГ критериями ДС является: наличие пресистолической митральной регургитации, задержка активации заднебоковой стенки ЛЖ по сравнению с межжелудочковой перегородкой (норма не более 30 мс), межжелудочковая механическая задержка разница в длительности фазы асинхронного и изометрического сокращения ЛЖ в сочетании с временем асинхронного и изометрического сокращения из легочной артерии (в норме не более 40 мс), задержка предизгнания из аорты, время от начала зубца Q на ЭКГ до открытия аортального клапана (норма не более 140 мс).

Для выявления диссинхронии сердца используют следующие методики:

1. М-Mode – (М – режим). С помощью парастернального М-режима (LAX измеряли время задержки между пиком амплитуды сокращения ЗСЛЖ и МЖП – SPWMD) (Septal to posterior wall motion delay). При значении SPWMD > 130 мс выявляется внутрижелудочковая диссинхрония [29].

2. Импульсно-волновая/постоянно-волновая доплерография (PW/CW): Определение периода предизгнания в аорту – А-PEP (Aortic Pre-ejection Period). Записывается поток в выводном отделе ЛЖ с использованием PW или CW-Doppler. Измеряется временной интервал между началом QRS и началом потока из выносящего отдела. Показатели внутрижелудочковой диссинхронии А-PEP > 140 мс [33, 34].

Определение межжелудочковой механической задержки – INMD (InterVentricular Mechanical Delay). Регистрируются потоки через аортальный и легочной клапаны, рассчитывают время лево- и правожелудочкового предизгнания



(интервала между началом QRS и началом аортального или легочного потока) и определяется разница между ними:

$$IVMD=(A-PEP) - (P-PEP).$$

Показателем межжелудочковой диссинхронии считается $IVMD > 40$ мс [33].

3. Спектральная тканевая доплерография:

Определение септально-латеральной задержки Ts (Time to peak systolic velocity) – интервала между началом комплекса QRS ЭКГ и пиком систолической скорости [34, 35]. Внутрижелудочковую диссинхронию диагностируют при величине разности такого интервала между базальными сегментами БСЛЖ и МЖП > 60 мс.

Определение суммы внутри- и межжелудочковой дисперсии – суммы систолических задержек:

$$(Ts_{МЖП} - Ts_{БСЛЖ}) + (Ts_{БСЛЖ} - Ts_{БСПЖ}).$$

Межжелудочковую диссинхронию выявляют при величине суммы > 100 мс [36].

Так же, исследователи подразделяют диссинхронию на систолическую, диастолическую и сочетанную. В большинстве случаев, это систоло-диастолическая диссинхрония (41%), либо диастолическая диссинхрония (33%).

Методы лечения диссинхронии.

Сердечная ресинхронизирующая терапия. ДС сердца является существенным патогенетическим моментом развития и прогресса сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией, которая не может быть скоррегирована современно медикаментозной терапией. Относительно новым методом лечения ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), осуществляемая посредством секвенциальной предсердно-двухжелудочковой стимуляции.

Существующие в данный момент устройства для КРТ (ЭКС, электрокардиостимуляторы) подразделяются на два вида: 1. КРТ-П (CRT-P, pacemaker) – устройство, которое работает как обычный водитель ритма у больных с нарушением проводимости с той разницей, что происходит адекватная синхронизация сокращения миокарда за счёт стимуляции левых и правых отделов сердца, направленная на обеспечение максимально эффективной работы сердца в целом, а не только на устранение нарушений проводимости; 2. КРТ-Д (CRT-D, defibrillator) – устройство, которое помимо ресинхронизации, способно выполнять дефибрилляцию при возникновении угрожающих жизни пациента аритмий.

Как известно, дефибриллятор является эффективным средством профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). Однако следует отметить, что высокий риск ВСС наблюдается у лиц с лёгкой и умеренной ХСН, в то время как у пациентов с тяжёлым поражением сердца (III-IV ФК по NYHA) основной причиной смерти, всё-таки, является декомпенсация кровообращения [37].

Как было показано во многих рандомизированных исследованиях, КРТ в режиме КРТ-П значительно улучшает качество жизни больных ХСН, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, продлевает жизнь и уменьшает общую сердечнососудистую смертность [38, 39]. Однако это увеличение обусловлено, главным образом, за счёт сокращения смертей от декомпенсации кровообращения, в то время как доля ВСС остаётся весьма значительной.

Для уменьшения ВСС в этой группе больных могут быть реализованы два подхода: использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) или приём такого универсального антиаритмика, как амиодарон [10, 40]. Сведения о каждом из них у исследуемой группы больных весьма ограничены, поскольку все большие рандомизированные исследования по изучению эффективности ИКД и амиодарона проводились на больных после инфаркта миокарда (ИМ), но без тяжёлой ХСН, либо на больных с зарегистрированными угрожающими нарушениями ритма. Вопрос целесообразности применения данных методов (ИКД и амиодарона) для профилактики ВСС у больных тяжёлой ХСН (III-IV ФК по NYHA) и без предшествующих угрожающих аритмий требует своего решения.

Первыми попытались ответить на этот вопрос в исследованиях MADIT и MADIT II (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) [10], где сравнивалась эффективность ИКД с оптимальной медикаментозной терапией у больных,

перенесших ИМ не ранее, чем 2 месяца назад, без необходимости инвазивных вмешательств, сниженной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) – фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 35% и < 30% соответственно. Было показано достоверное уменьшение смертности от всех причин в группе ИКД вне зависимости от пола, возраста, ФК ХСН, ФВ ЛЖ, ширины комплекса QRS, наличия или отсутствия фибрилляции предсердий. Но также в этой группе было отмечено достоверное увеличение числа госпитализаций по поводу ХСН. Этот, на первый взгляд парадоксальный результат, имеет довольно простое объяснение: больные, спасённые от злокачественных аритмий при помощи ИКД, жили дольше, а значит, и имели больше времени для развития декомпенсации кровообращения, чем группа контроля.

Использование КРТ, по-видимому, позволило бы существенно улучшить течение ХСН и получить ещё лучший результат, что и стимулировало дальнейшие исследования.

Исследование SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) фактически однозначно указало на стратегию профилактики ВСС у больных ХСН на оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [41]. Более 2,5 тыс. больных ХСН II-III ФК ишемического и неишемического генеза со сниженной систолической функцией (ФВ ЛЖ < 35%) без предшествующей истории угрожающих аритмий находились под наблюдением в течение 45,5 мес. Было показано 23% снижение ВСС в группе ИКД по сравнению с группами амиодарона и ОМТ при отсутствии достоверных отличий между последними. Интересным открытием стало то, что у больных с умеренно выраженной ХСН (II ФК по NYHA) ИКД снижал смертность по сравнению с группами амиодарона и плацебо, достоверных отличий между которыми найдено не было. В группе же с тяжёлой ХСН (III ФК по NYHA) эффект ИКД не отличался от плацебо, в то время как амиодарон ухудшал прогноз.

Указанные сведения являются чрезвычайно важными, однако их нельзя непосредственно интерполировать на больных с КРТ. Для этого было проведено два больших рандомизированных исследования – COMPANION и MIRACLE ICD. В исследовании COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure Trial) было показано, что применение КРТ уменьшает общую сердечнососудистую смертность, однако частота ВСС не отличается от таковой в группе плацебо (на ОМТ) [42]. Применение же КРТ-Д дало возможность улучшить прогноз как за счёт сокращения случаев декомпенсации кровообращения, так и за счёт ВСС. А в исследовании MIRACLE ICD (Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation) проиллюстрировали отсутствие различий в частоте госпитализаций в группах КРТ-П и КРТ-Д, т.е. применение КРТ позволяет нивелировать отрицательную тенденцию, отмеченную в исследовании SCD-HeFT [43].

Коронарная реваскуляризация. Коронарная реваскуляризация, в частности коронарное шунтирование (КШ), представляет один из наиболее адекватных методов восстановления синхронности сократительной способности и функциональных возможностей миокарда [44].

Показанием к реваскуляризации у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии являются стенокардия и выраженный стеноз коронарных артерий [45]. Риск смерти повышен и колеблется от 5 до 30%. Лечение сердечной недостаточности ишемического генеза в отсутствие стенокардии представляет проблему, учитывая отсутствие рандомизированных контролируемых исследований в этой выборке пациентов. Оценку жизнеспособного миокарда необходимо включать в план обследования больных с сердечной недостаточностью и подтвержденной ИБС. В нескольких проспективных и ретроспективных исследованиях, а так же мета-анализах было выявлено улучшение функции ЛЖ и выживаемости больных с ишемизированным, но жизнеспособным миокардом, перенесших реваскуляризацию [46]. При отсутствии жизнеспособного миокарда реваскуляризация неэффективна, а оперативного лечения, ассоциирующегося с высоким риском, следует избегать. У пациентов с выраженной дилатацией ЛЖ вероятность улучшения ФВ низка даже при наличии жизнеспособного миокарда. В нескольких рандомизированных исследованиях изучалась эффективность реваскуляризации миокарда в сочетании с хирургической реконструкцией ЛЖ с целью обратного развития его ремоделирования [47]. Цель хирургической реконструкции —



удаление рубцовой ткани и восстановление физиологического объема и формы ЛЖ. В исследовании STICH сравнивали эффективность КШ отдельно и в комбинации с хирургической реконструкцией ЛЖ у пациентов с фракцией выброса $\leq 35\%$ [59]. Частота первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация по поводу заболеваний сердца) не различалась между группами. Однако комбинированное вмешательство привело к снижению индекса конечного систолического объема левого желудочка на 16 мл/м² (19%), которое было более значительным, чем после КШ, но меньшим, чем в предыдущих наблюдательных исследованиях. Последний факт позволяет высказать опасения по поводу распространенности процедуры хирургической реконструкции, которая проводилась в этом рандомизированном исследовании [48]. Целесообразность данного вмешательства необходимо оценивать индивидуально на основании симптомов (проявления сердечной недостаточности должны быть более выраженными, чем стенокардия), измерения объемов ЛЖ, степени распространенности рубцовых изменений в миокарде.

Выбор между КШ и ЧКВ должен осуществляться на основании тщательного анализа анатомии поражения коронарных артерий, ожидаемой полноты реваскуляризации, сопутствующих заболеваний и сопутствующего поражения клапанов сердца [49]. Результаты отдельных исследований свидетельствуют о том, что КШ имеет преимущества перед ЧКВ [50]. У многих больных с ИБС и сниженной функцией ЛЖ риск ВСС, несмотря на реваскуляризацию, остается высоким; поэтому необходимо тщательно оценивать целесообразность имплантации кардиовертера-дефибриллятора [51].

В наблюдениях НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова убедительно показано, что после успешной реваскуляризации больных с ХСН и наличием жизнеспособного миокарда удается существенно улучшить течение болезни [52, 53]. У больных с реваскуляризацией миокарда отмечено уменьшение частоты расширения комплекса QRS ≥ 120 мс на 31%, пресистолической митральной регургитации на 16,5%, межжелудочковой механической задержки – на 14,5%, задержки активации заднебоковой стенки на 20,1% и задержки предизгнания из аорты на 19,3%. Эти изменения свидетельствуют в пользу улучшения синхронии миокарда при условии улучшения кровоснабжения миокарда в результате реваскуляризации возможно за счет уменьшения массы гибернированного миокарда и улучшения энергообеспечения и проводимости, так как другие положительные изменения, связанные с реваскуляризацией обычно развиваются позже [54, 55].

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2010; 11: 3-62.
2. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и соавт. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность./И.В. Фомин [и др.]// 2006; 7(3): 112-115.
3. Даниелян, М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения): Автореферат дис... канд. Мед. наук. – М., 2001.
4. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction./L. Kober [et al.]// TRACE Study Group. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1670- 1676.
5. Dargie, H. for The CAPRICORN Investigator, Effect of Carvedilol on Outcome After Myocardial Infarction in Patients with Left-Ventricular Dysfunction: The CAPRICORN Randomised Trial. Lancet. 2001; 357:1385-1390.
6. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT./ D.G. Julian [et al.]// Lancet. 1997 ;349: 667-674.
7. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia./ A.J. Moss [et al.]// N. Engl. J. Med. 1996; 335: 1933-1940.
8. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease./ A.E. Buxton [et al.]// N. Engl. J. Med. 1999; 341: 1882-90.



9. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death./ A.E. Buxton [et al.]// N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1937-45.
10. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction./ A.J. Moss [et al.]// N. Eng. J. Med. 2002; 346: 877-883.
11. Cardiac Resynchronization for Heart Failure./ W. T. Abraham [et al.]// N. Engl. J. Med. 2002; 346: 1845-1853.
12. Kay, G.N. Device Therapy for Congestive Heart Failure, 2004. Elsevier Inc. (USA).
13. Kass, D.A. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? Journal of the American College of Cardiology./D.A. Kass// 2008; 51: 12-17.
14. Paul Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. European Journal of Heart Failure./ S.J. Cazeau [et al.]// 2008; 10: 273-280.
15. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration./ C.M. Yu [et al.]// Heart. 2003; 89(1): 54-60.
16. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function./ F.A. Masoudi [et al.]// J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 217-223.
17. Spectrum of heart failure in older patients: Results from the National Heart Failure Project. Am. Heart J./ E.P. Havranek [et al.]// 2002; 143:412-417.
18. Determinants of QRS Prolongation in a Generalized Heart Failure Population: Findings from the Conquest Study [Abstract 2993]. Circulation./ H.J. Shenkman [et al.]// 2000; 102(18): II-617.
19. First-or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy./ R. Schoeller [et al.]// Am. J. Cardiol. 1993; 71: 720-726.
20. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation./ K. Aaronson [et al.]// 1997; 95: 2660-2667.
21. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization?/ D. Farwell [et al.]// Eur. Heart. J. 2000; 21:1246-1250.
22. Kashani, A. Barold S. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure./ A. Kashani, S. Barold // J Am Coll Cardiol. 2005; 46:2183-2192
23. Wiggers, C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli./ C.J. Wiggers // Am J Physiol. 1925; 73:346-378.
24. Functional Abnormalities in Isolated Left Bundle Branch Block; The Effect of Interventricular Asynchrony, Circulation./ C.L. Grines [et al.]// 1989; 79: 845-853.
25. Xiao, H.B Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy./ H.B Xiao, C.H. Lee, D.G. Gibson // Br. Heart. J. 1991; 66: 443-7.
26. Left ventricular and biventricular pacing in Congestive Heart Failure, Mayo Clin Proc./ T.C. Gerber [et al.]// 2001; 76: 803-812.
27. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing. Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol./ X.A. Verbeek [et al.]// 2002; 283: 1370-1378.
28. Galderisi, M. Doppler echocardiography and myocardial dyssynchrony: a practical update of old and new ultrasound technologies. Cardiovascular Ultrasound / M/ Galderisi, F. Cattaneo, S. Mondillo. //2007; 5(28): 28-41.
29. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. J. Am. Coll. Cardiol./ M.V. Pitzalis [et al.]// 2002; 40:1615-1622.
30. Schuster, P. Techniques for Identification of Left Ventricular Asynchrony for Cardiac Resynchronization Therapy in Heart Failure. Indian Pacing and Electrophysiology Journal./ P. Schuster, S. Faerstrand // 2005; 5(3): 175-185.
31. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? J./ J.J. Bax [et al.]// Amer. Coll. Cardiol. 2004; 44: 1-9.
32. Кофман, Ю.Ю. Перспективы применения ресинхронизирующей терапии в лечении хронической сердечной недостаточности./Ю.Ю. Кофман, Ю.В. Пархоменко, Е.Г. Баранова// Забайкальский медицинский вестник 2009; 2:55-63
33. CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (Cardiac REsynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. Eur J Heart Fail./ J.G. Cleland [et al.]// 2001; 3(4): 481-489.
34. Three-dimensional vectorcardiography to predict CRT-responder. Herzschriftmacherther Elektrophysiol./ W. Koglek [et al.]// 2006; 17(1): 128-136.
35. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis./ J.J. Bax [et al.]// Circulation. 2004; 110 (11-1): II 18-22.



36. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. / M. Penicka [et al.]// *Circulation*. 2004; 109(8):978-983.

37. Выбор оптимального вида ресинхронизации сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. / В.В. Бойко [и др.]// *Международный медицинский журнал*. 2010; 3: 15-18.

38. Patients with symptomatic heart failure. / F.A. McAlister [et al.]// *An. of Internal Med.* 2004; 141: 381-390.

39. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. / M. Rivero-Ayerza [et al.]// *European Heart J.* 2006; 27: 2682-2688.

40. Strichberger, S.A. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia — AMIO VIRT./S.A. Strichberger// *J. of the American College of Cardiology*. 2003; 41: 1707-1712.

41. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. / G.H. Bardy [et al.]// *The New England J. of Med.* 2005; 352: 225-237.

42. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. / P. Carson [et al.]// *J. of the American College of Cardiology*. 2005; 12(46): 2329-2334.

43. Combined cardiac resynchronization therapy and an implantable cardioverter-defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRA CLE ICD trial. / J.B. Young [et al.]// *J. of the American Medical Association*. 2003; 289: 2685-2694.

44. Результаты госпитальной шунтографии у больных ишемической болезнью сердца с аутоартериальной и аутовенозной реваскуляризацией миокарда. / Л.А. Бокерия [и др.]// *Ангиология и сосуд. хир.* 2003; 2: 32-38.

45. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). / K.A. Eagle [et al.]// *Circulation*. 2004; 110: 1168-1176

46. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. / K.C. Allman [et al.]// *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1151-1158.

47. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. / R.H. Jones [et al.]// *N Engl J Med*. 2009; 360: 1705-1717.

48. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. / M. Di Donato [et al.]// *Eur J Heart Fail*. 2010; 12: 375-381.

49. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. / A. Vahanian [et al.]// *Eur Heart J*. 2007; 28: 230-268.

50. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. / P.K. Smith [et al.]// *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 1420-1428.

51. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). / K. Dickstein [et al.]// *Eur Heart J*. 2008; 29: 2388-2442.

52. Саидова, М.А. Возможности медикаментозного и хирургического восстановления сократимости жизнеспособного миокарда у больных ИБС и ДКМП с хронической недостаточностью кровообращения. / М.А. Саидова // Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1999.

53. Саидова, М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда. / М.А. Саидова // *Кардиология*. 2005; 45(9): 47-54.

54. Влияние реваскуляризации миокарда левого желудочка на структурно-функциональную способность сердца и диссинхронизацию миокарда при хронической сердечной недостаточности. / Н.Н. Прибылова [и др.]// *Журнал сердечная недостаточность*. 2011; 12(3): 154-158.

55. Фишман, А.Ю. Особенности развития коррекции диссинхронии сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. / А.Ю. Фишман, А.И. Чесникова // *Журнал сердечная недостаточность*. 2011; 12(4): 205-211.



DYSSYNCHRONY OF THE HEART IN CHRONIC HEART FAILURE AND SURGICAL METHODS OF TREATMENT

O.A. OSIPOVA

*Belgorod National
Research University*

e-mail: osipova_75@inbox.ru

Examines the role of myocardial dyssynchrony in the development of chronic heart failure, diagnostic criteria and methodology for determining dyssynchrony, well as the possibility of surgical treatment. The analysis of the literature and the results of basic research in this topic are presented.

Key words: chronic heart failure, myocardial dyssynchrony, echocardiography, cardiac resynchronization therapy, coronary revascularization.



УДК 616.921.5-07-092-037

НЕКОТОРЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ГРИППЕ РН1N1

Ю.В. ИВАНОВ¹
М.В. ШИПИЛОВ²
В.В. ИВАНОВ³

¹⁾ Клиническая больница №83
Федерального медико-
биологического агентства России,
г. Москва

²⁾ Смоленский государственный
университет

³⁾ Консультативно-
диагностическая поликлиника №1,
г. Смоленск

e-mail: med_infect@land.ru

Методом иммуноферментного анализа исследована концентрация в сыворотке крови 30 больных гриппом рН1N1 основных противовоспалительных цитокинов: рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-10 (IL-10). Контролем служила кровь здоровых доноров (n=18). Определено повышение концентрации всех цитокинов в остром периоде среднетяжелой формы заболевания с последующим снижением (к периоду реконвалесценции) его уровня до нормы (IL-1Ra) или выше нормы (IL-4, IL-10). Особенностью тяжелого течения гриппа рН1N1 был более высокий уровень IL-1Ra и IL-10 при отсутствии IL-4 в системном кровотоке. Полученные результаты были использованы при создании экспертной системы "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ".

Ключевые слова: грипп рН1N1, рецепторный антагонист интерлейкина-1, интерлейкин-4, интерлейкин-10.

Введение. Противовоспалительные цитокины – цитокины, которые, даже в минимальных концентрациях, тормозят активность клеток, участвующих в воспалении, в результате чего происходит угнетение воспалительной реакции в целом [1, 7]. К противовоспалительным цитокинам относятся IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β . К тому же, противовоспалительными свойствами обладают антагонисты рецепторов провоспалительных цитокинов, растворимые рецепторы к цитокинам воспаления и антитела к провоспалительным цитокинам, блокирующие их эффекты. Антагонисты рецепторов провоспалительных цитокинов, среди которых наиболее изученным является антагонист рецептора IL-1 (IL-1Ra), структурно сходны с цитокинами воспаления, поэтому они связываются с соответствующими рецепторами, однако без активации воспалительной реакции. Также описаны обладающие сходным действием растворимые рецепторы к IL-1 (sIL-1R), IL-2 (sIL-2R), IL-6 (sIL-6R), TNF (sTNFR) и антитела к IL-1 и TNF [3, 7].

Из вышеперечисленных важнейшими противовоспалительными биологическими регуляторами являются IL-1Ra, IL-4 и IL-10. По структуре они представляют собой белки с молекулярной массой 15-36 кДа. IL-1Ra в острой фазе воспаления продуцируют преимущественно макрофаги и моноциты, а также нейтрофилы, фибробласты, гепатоциты, эндотелиальные клетки, дендритные клетки [8]. Механизм действия IL-1Ra заключается в блокаде клеточного рецептора, специфического для IL-1 α и IL-1 β ; тем самым происходит регуляция активности мощных цитокинов воспаления семейства IL-1 в месте внедрения и репликации вируса, в том числе и нежелательных их эффектов для организма при избыточной концентрации не только в месте воспаления, но и в системном кровотоке. Т.о. именно оптимальный баланс соотношения IL-1Ra и IL-1 обеспечивает адекватную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродного агента, в том числе и вируса гриппа, а изменение этого баланса неизбежно приводит не только к нарушению функционирования цитокиновой сети, но и иммунной системы в целом [1, 3, 7].

IL-4 и IL-10 продуцируют преимущественно активированные Th2-лимфоциты, а также моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, NK-клетки, кератиноциты, тучные клетки и др. под действием TNF- α , IFN- α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, IL-15 и других провоспалительных цитокинов [8]. Основная функция IL-4 и IL-10 состоит в изменении иммунного ответа с Th1 на Th2. IL-4 и IL-10 – мощные противовоспалительные и иммуносупрессивные факторы, ингибирующие избыточный синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ,

IFN- γ , IFN- α активированными макрофагами и Th1-лимфоцитами, что приводит к ослаблению избыточного влияния медиаторов воспаления на организм человека и к одновременной активации гуморального ответа организма, выражающейся в прогрессивном повышении секреции Ig E и Ig G. В то же время, выработку противовоспалительных цитокинов ингибируют активированные липополисахаридом и IFN- γ моноциты [3, 7, 8].

В связи с тем, что в норме в организме человека существует баланс между активностью Th1- и Th2-лимфоцитов, в результате которого поддерживается гомеостаз между различными системами организма: иммунной, кроветворной, нервной, эндокринной и др. [3, 7] –, именно в дизрегуляции цитокиноопосредованных механизмов кооперации Т-лимфоцитов ряд исследователей видит причину утяжеления клинической картины различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы, особенно сопровождающихся неблагоприятным исходом [4, 7].

Таким образом, противовоспалительные цитокины (IL-1Ra, IL-4 и IL-10) в том числе "защищают" организм от избыточного воздействия мощных факторов воспаления, приводящих к повреждению тканей, а также от вероятности возникновения аутоиммунных реакций. Проведенные к настоящему времени исследования роли этих факторов при гриппе достаточно фрагментарны и нередко противоречат друг другу. Однако ряд учёных [11, 12] указывают на их исключительную важность в патогенезе гриппа А, особенно при тяжёлом течении, а также ведущую роль Th2-лимфоцитов в ограничении гиперреакции иммунокомпетентных клеток. Так, подчеркивая кардинальную роль в патогенезе птичьего гриппа вырабатываемого Th2-лимфоцитами мощного противовоспалительного цитокина IL-10, состоящую в подавлении чрезмерной активности иммунокомпетентных клеток преимущественно моноцитарно-макрофагального звена, часто приводящей к повышенной выработке мощных провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 с повреждением тканей, и необходимость ограничивающего действия со стороны Т-лимфоцитов, Belz G.T. [11] ввёл в заголовок своей статьи следующий риторический вопрос: "Жизнь в балансе: собственный контроль Т-киллеров предотвращает летальное течение гриппа?". Под «собственным контролем» Т-лимфоцитов автор подразумевает выработку ими IL-10; он предполагает, что высокий уровень IL-10 ограничивает непропорционально сильный иммунный ответ организма, характерный для патогенеза «птичьего» гриппа. По его мнению, искусственно вызванное повышение продукции IL-10 иммунокомпетентными клетками под действием селективных иммуностимуляторов либо теоретически возможное введение препарата, содержащего IL-10, приведёт к повышению выживаемости больных с тяжёлым течением птичьего гриппа, характеризующимся и в настоящее время чрезвычайно высокой летальностью (50-61%) [11].

Ряд исследований, проведенных у больных гриппом рН1N1, подтверждают предположение Belz G.T. В связи с тем, что при гриппе рН1N1 определено повышенное содержание мощных провоспалительных цитокинов, таких как IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18 [10, 12, 13], ограничивающее действие противовоспалительных цитокинов является жизненно необходимым. Так, повышение уровня IL-1Ra и IL-10 в периферической крови было выявлено у больных как среднетяжёлым течением гриппа рН1N1, так и с тяжёлым течением заболевания с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. У той же группы больных со среднетяжёлым течением гриппа рН1N1 не было отмечено статистически достоверных различий уровня IL-4 в периферической крови с контролем, однако было выявлено повышение его концентрации у больных тяжёлой формой заболевания с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, в 85% случаев закончившегося благоприятно [12].

Однако проведенные исследования на лабораторных животных показали несколько другие результаты. Так, при инфицировании массивной дозой вируса гриппа А мышей, у которых выработка IL-10 производится изначально на низком уровне вследствие генетического дефекта ("IL-10 дефицитная" линия), их летальность оказалась ниже, чем у мышей, у которых продукция IL-10 не была генетически нарушена. Данный эффект авторы связывают с тем, что хотя IL-10 и ограничивает воспалительную реакцию, но его избыточное количество *in vivo* тормозит активацию



Th17-лимфоцитов, что приводит к недостаточной выработке ими IL-17, защищающего животных от развития летальной пневмонии [14].

В связи с противоречивостью данных, полученных в эксперименте и при исследовании больных гриппом рН1N1, **целью настоящей работы** явилось исследование уровня основных противовоспалительных медиаторов (IL-1Ra, IL-4, IL-10) в крови больных гриппом рН1N1 с объяснением их возможной прогностической роли.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 20 больных гриппом в форме средней тяжести в возрасте 15-54 лет с благоприятным и неосложнённым течением заболевания. Отдельную группу составили больные с тяжёлым течением рН1N1 с летальным исходом в возрасте 19-61 лет (n=10). Диагноз был подтверждён с помощью метода ПЦР.

Забор крови для определения уровня противовоспалительных цитокинов производили в остром периоде (1-2 день болезни) и периоде ранней реконвалесценции (на 7-9 день болезни). Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови методом ИФА коммерческими тест-системами "Вектор-Бест", Россия [6].

Результаты клинических и лабораторных исследований были внесены в специально разработанные карты индивидуального обследования пациентов с последующим представлением в виде электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием пакета StatGraphics 15.0.

Нормальность распределения вариационных рядов (соответствие закону Гаусса) проверяли с помощью критериев согласия Колмогорова-Смирнова, Пирсона и Шапиро-Вилкса, одного из самых мощных критериев нормальности [2]. При выполнении гипотезы нормальности распределения в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовалось выборочное среднее (M_0). В случае нормального распределения каждой из выборок межгрупповые различия выявляли при помощи t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера для сравнения дисперсий [2, 5].

Наиболее часто распределение рядов не соответствовало критериям нормальности, что согласуется с литературными данными. Так, по некоторым данным [5], только 20% распределений количественных признаков, встречающихся в медико-биологических исследованиях, являются приближённо нормальными. При не выполнении гипотезы нормальности распределения в соответствии с рекомендациями [2, 5] были использованы методы непараметрической статистики. В частности, в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали медиану (Me) – показатель наименее подверженный влиянию со стороны индивидуальных колебаний признака [2, 5]. Между собой выборки сравнивали с помощью непараметрических критериев: Вилкоксона-Манна-Уитни – рангового критерия, хорошо приспособленного для анализа малых выборок и робастного к виду закона их распределения, а также двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова [2, 5].

Содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 в крови большинства пациентов находилось ниже порога чувствительности метода лабораторного анализа [6], вследствие чего выборки с результатами лабораторных анализов имели "0" в большинстве позиций. Это обстоятельство привело к нулевому значению оценки медианы ($Me=0$) и невозможности сравнения выборки по данному параметру [2]. С учётом того, что содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 в крови пациентов было распределено по экспоненциальному закону (в связи с выполнением критерия экспоненциальности распределения Шапиро-Уилка [2]), в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений данных факторов мы использовали выборочное среднее (M_0) [2, 5, 6].

Уровень значимости при проверке всех статистических гипотез – $p < 0,05$ (доверительная вероятность $> 0,95$).

Контролем служила кровь 18 здоровых доноров в возрасте 19-40 лет. Полученные нами значения цитокинов у контрольной группы лиц полностью согласуются с выборочными средними показателями, полученными при обследовании

сыворотки крови 68 здоровых доноров фирмой-производителем тест-систем "Вектор-Бест" (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация цитокинов в сыворотке крови здоровых доноров (согласно настоящему исследованию и данным "Вектор-Бест")

Цитокины	Уровень цитокинов, пг/мл		Уровень цитокинов согласно данным "Вектор-Бест", пг/мл	
	Me (для IL-1Ra) или Mo (для IL-4, IL-10)	Диапазон значений	Mo	Диапазон значений
IL-1Ra	619,55, n=16	74,7–3000	520	50–1000
IL-4	0,021, n = 16	0–0,334	0,2	0–4
IL-10	5,970, n=17	0–88,951	5	0–31

Результаты и обсуждение. Сравнительная характеристика динамики концентрации цитокинов в остром периоде и в периоде реконвалесценции в сыворотке крови больных гриппом рН1N1 представлена в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика концентрации противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных гриппом рН1N1

Группы больных в зависимости от степени тяжести заболевания		Me (для IL-1Ra) или Mo (для IL-4 и IL-10), диапазон значений (указан в скобках), пг/мл	
<i>Период</i>		<i>Острый период</i>	<i>Период реконвалесценции</i>
Грипп рН1N1 (среднетяжёлое течение)	IL-1Ra	1640 (336,8–3000) [#] , n = 17	1246,7 (221,9–3000) [*] , n = 20
	IL-4	3,801 [#] , n = 17	2,330 ^{*#} , n = 20
	IL-10	9,080 ^{**#} , n = 15	6,922 ^{*#} , n = 17
Грипп рН1N1 (тяжёлое течение /умершие/)	IL-1Ra	2823,8 (753,3–3000) [#] , n = 10	–
	IL-4	0 [#] , n = 10	–
	IL-10	44,958 [#] , n = 10	–

Примечание:

* – достоверные различия показателей в динамике заболевания (p<0,05).

** – достоверные различия между группой больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением гриппа рН1N1 (p<0,05).

[#] – достоверное отличие от контроля (p<0,05).

n – число обследованных пациентов.

В остром периоде гриппа рН1N1 выявлено достоверное повышение концентрации всех исследованных цитокинов (IL-1Ra, IL-4 и IL-10) (p<0,05), что свидетельствует об их важнейшей роли в патогенезе заболевания. Дальнейшие изменения были следующими. Так, была отмечена нормализация IL-1Ra к периоду реконвалесценции. Уровень же IL-10, хотя также достоверно снижался к периоду реконвалесценции (по сравнению с острым периодом) (p<0,05), но он не приходил в норму. Уровень IL-4 с течением времени достоверно снижался (p<0,05). У всех больных с тяжёлым течением гриппа рН1N1 IL-4 не был определён (фактор отсутствовал или находился ниже порога чувствительности использованной тест-системы).

Как видно из таблицы 2, самый большой средний показатель IL-10 был определен у больных с тяжёлым течением гриппа и последующим летальным исходом (44,958 пг/мл). Он был достоверно выше концентрации IL-10 в сыворотке крови



больных, находящихся в остром периоде среднетяжёлого течения гриппа рН1N1 (что согласуется с данными J.F. Vermejo-Martin с соавторами [12]).

Максимальный уровень IL-1Ra был зарегистрирован также у лиц с тяжёлым течением гриппа рН1N1 (Me=2823,8 пг/мл), что практически в два раза превышало значение IL-1Ra у больных среднетяжёлым течением рН1N1 (Me=1640 пг/мл) в соответствующем периоде, но без статистически достоверного отличия между указанными выборками ($p > 0,05$). Данный факт предполагает то, что при тяжёлой форме гриппа рН1N1 тенденцией к повышению уровня IL-1Ra организм человека пытается ограничить всё возрастающее токсическое действие мощного провоспалительного IL-1, активно участвующего в развитии гиперцитокинемии, лежащего в основе описываемого при гриппе рН1N1 «цитокинового шторма» [12].

Выводы. В связи с преобладающим местным (дистантным), а не системным действием исследованных цитокинов, быстрое разрушение и/или связывание их со специфическими рецепторами (в течение 10-15 минут), обуславливает то, что их концентрация в периферической крови не достаточно точно отражает те процессы, которые происходят в зоне воспаления. Однако трудности исследования концентрации противовоспалительных цитокинов и активности соответствующих клеточных популяций по их синтезу в месте воспаления обуславливает необходимость поиска косвенных признаков, характеризующих протекание воспалительной реакции при гриппе рН1N1 и активацию гуморального звена иммунитета, где данные цитокины играют ведущую роль.

Согласно результатам исследования, у больных гриппом реакция иммунной системы характеризуется повышенной концентрацией всех противовоспалительных цитокинов в остром периоде заболевания с последующим (к периоду реконвалесценции) снижением его уровня до нормы (IL-1Ra) или выше нормы (IL-4, IL-10).

Выявленные изменения уровня IL-4 и IL-10 при среднетяжёлой форме свидетельствуют о значительной активации Th2-клеточного звена иммунитета. Так, высокий уровень IL-4 был отмечен у больных среднетяжёлой формой (как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции). В таких случаях создаётся реальная вероятность возникновения дисрегуляции цитокиноопосредованных механизмов кооперации Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов с, возможно, нарушением баланса в сторону усиления Th2-ответа организма при среднетяжёлой форме гриппа.

Выявленное полное отсутствие IL-4 в периферической крови при тяжёлом течении гриппа рН1N1, косвенно свидетельствующее о снижении количества IL-4 в месте воспаления (в лёгочной ткани), характеризует явный сдвиг баланса Th1-/Th2-лимфоцитов в сторону усиления активности Th1-лимфоцитов с гиперпродукцией ими IFN- γ и усиления активности моноцитов/макрофагов с ещё большим для организма синтезом мощным провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и др), что согласуется с данными литературы [12, 13] и собственными ранее полученными данными [10].

Исходя из полученных данных, отсутствие IL-4 в системном кровотоке и достоверно высокий уровень IL-10 и IL-1Ra, определённый при тяжёлом, летальном течении гриппа рН1N1, можно рассматривать как неадекватную реакцию организма при тяжёлой форме гриппа рН1N1 (в отличие от его среднетяжёлой формы).

Практическая значимость. Определено прогностическое значение уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных гриппом рН1N1. Исходя из полученных в результате исследования данных, высокая концентрация в остром периоде IL-1Ra (с нормализацией к периоду реконвалесценции), и IL-4, IL-10 (со снижением их концентрации к периоду реконвалесценции) свидетельствуют о сохранении клеточного баланса между выработкой провоспалительных и противовоспалительных факторов и, как следствие, о благоприятном течении заболевания. Отсутствие у больных гриппом рН1N1 IL-4 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве одного из дополнительного лабораторного маркера тяжёлого течения заболевания.

Полученные данные о состоянии основных противовоспалительных факторов цитокиновой сети в норме и у больных гриппом pH1N1 были использованы при создании экспертной системы "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" [9]. Перспективным направлением в лечении является использование лекарственных средств, корригирующих выявленный в результате исследования цитокиновый дисбаланс.

Литература

1. Иванов, А.А. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в патологии / А.А. Иванов, О.П. Гладких, А.В. Кузнецова, Т.И. Данилова // Молекулярная медицина. – 2005. – №2. – С. 16-21.
2. Кобзарь, А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. – М.: Физматлит. – 2006. – 816 с.
3. Нагоев, Б.С. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года). – Инфекционные болезни. – 2011. – Том 9. – Приложение №1. – М. – 2011. – С. 260.
4. Новицкий, В.В. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток крови при патологии инфекционной и неинфекционной природы / В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Л.С. Литвинова // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – №4. – 36-48.
5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера. – 2002. – 312 с.
6. Рябичева, Т.Г. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа / Т.Г. Рябичева, Н.А. Вараксин, Н.В. Тимофеева, М.Ю. Рукавишников // Информационный бюллетень "Новости "Вектор-Бест". – 2004. – № 4. – Т. 34. – С. 4.
7. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-17.
8. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука. – 2000. – 231 с. – (серия учебных пособий. Т. 1., Т. 2).
9. Усков, А.А. Экспертная система "Экспресс-диагностика и прогноз течения ОРВИ" / А.А. Усков, М.В. Шипилов // Информатика, математическое моделирование, экономика: сборник научных статей по итогам Международной научно-практической конференции (г. Смоленск, 22 апреля 2011 г). – Смоленск. – 2011. – Т.1 – С. 185-188.
10. Шипилов, М.В. Цитокиновый профиль у больных гриппом pH1N1 / М.В. Шипилов, Е.В. Волчкова, Ф.Л. Кутарев // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28-30 марта 2011 года). – Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – Приложение №1. – С. 410-411.
11. Belz, G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? / G.T. Belz // Immunology and Cell Biology. – 2009. – № 87. – P. 364-365.
12. Bermejo-Martin, J.F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J.F. Bermejo-Martin (and oth.) // Crit Care. – 2009. – Vol. 13. – №6. – P. 201.
13. Hagau, N. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. / N. Hagau (and oth.) // Crit. Care. – 2010. – Vol 14. – №6. – P 203.
14. McKinstry, K.K. IL-10 deficiency unleashes an influenza-specific Th17 response and enhances survival against high-dose challenge / K.K. McKinstry (and oth.) // J. Immunol. – 2009. – № 182, Vol. 12. – P. 7353-7363.

SOME CHANGES OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN INFLUENZA PH1N1

U.V. IVANOV¹
M.V. SHIPILOV²
V.V. IVANOV³

¹ *Clinical hospital №83 of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow*

² *Smolensky State University*

³ *Advisory-diagnostic polyclinic №1, Smolensk*

e-mail: med_infect@land.ru

Investigated by enzyme immunoassay in the serum concentration of 30 patients with influenza pH1N1 major anti-inflammatory cytokines: receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1Ra), interleukin-4 (IL-4) and interleukin-10 (IL-10). Control was blood of healthy donors (n=18). Defined by an increased concentration of cytokines in acute moderate form of the disease with a subsequent decrease (to a period of convalescence) its level to normal (IL-1Ra) or above normal (IL-4, IL-10). The peculiarity of the severity of the influenza pH1N1 was a higher level of IL-1Ra and IL-10 in the absence of IL-4 in the systemic circulation. The results were used to create an expert system "Quick diagnosis and prognosis of ARVI".

Key words: influenza pH1N1, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, interleukin-10.



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

УДК 616.31:614

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ КОНТРОЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ НАСЕЛЕНИЮ ПО ПРОГРАММЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ЧУВАШИЯ

В.Г. БУТОВА¹
В.И. БЫЧКОВ²

¹⁾ *Московский государственный
медико-стоматологический
университет*

²⁾ *Республиканская
стоматологическая поликлиника,
Республика Чувашия*

e-mail: ipoleg@medinform.su

В статье изложены данные медико-экономического контроля, медико-экономической экспертизы и экспертизы качества стоматологической помощи в Республике Чувашия.

Выявлен ряд недостатков и разработана система совершенствования региональных критериев контроля стоматологической помощи, состоящая из 6 этапов.

Ключевые слова: медико-экономический контроль, медико-экономическая экспертиза, экспертиза качества стоматологической помощи.

Актуальность. Вопросы качества стоматологической помощи всегда были в центре внимания отечественного здравоохранения. Повышение качества медицинской помощи, по мнению экспертов ВОЗ, возможно только тогда, когда сами медики возьмут на себя ответственность и разработают показатели, позволяющие осуществлять качественную оценку результатов оказания медицинской помощи. Уже изменяются подходы к экспертизе качества: наблюдается переход от измерения компетенции врачей к измерению результатов и исходов лечения населения, постепенно исчезает организационная преграда между теорией и практикой управления качеством, прилагается больше усилий по контролю и обеспечению качества на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Система экспертизы качества стоматологической помощи состоит из трех подсистем: – оценки обеспечения качества стоматологической помощи; – экспертизы качества лечебно-диагностического процесса, оказания профилактических и реабилитационных мероприятий; – контроля результатов и гарантий качества стоматологической помощи и защиты прав пациентов [2]. Однако, единственной работой, затрагивающей изучение критериев контроля объемов и видов стоматологической помощи в государственных учреждениях, является диссертация Ананьевой Н.Г. [1]. Исследования, посвященные разработки региональных критериев контроля стоматологической помощи предоставляемой населению по программе обязательного медицинского страхования, остались вне поля зрения исследователей, что вывело их в ранг актуальных.

Цель исследования: оптимизация региональных критериев контроля стоматологической помощи предоставляемой населению по программе обязательного медицинского страхования

Материал и методы. Базой исследования являлись лечебно-профилактические учреждения системы Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской Республики, предоставляющие стоматологическую помощь населению и страховые медицинские организации.

Нами в соответствии с приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 1 декабря 2010 г. № 230 "Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию" проведен анализ медико-экономического контроля, медико-экономической экспертизы и экспертизы качества стоматологической помощи в Республике Чувашия.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования позволили выявить ряд недостатков и разработать систему совершенствования региональных критериев контроля стоматологической помощи (рисунок).

Система включает комплекс региональных критериев контроля стоматологической помощи, дифференцированных по 6 этапам:

1. Мониторинг обращаемост различных возрастно-половых групп населения за стоматологической помощью.

2. Анализ и актуализация классификатора медицинских услуг на соответствие услуг, включенных в разработанные стандарты.

3. При проведении медико-экономического контроля мониторинг и анализ организации, динамики, структуры:

– выявленных дефектов и ошибок;

– дифференцированных коэффициентов потребления стоматологической помощи.

4. При проведении медико-экономической экспертизы мониторинг и анализ организации, динамики, структуры:

– выявленных дефектов и ошибок;

– лечебно-диагностического процесса на соответствие установленным коэффициентам потребления стоматологических услуг по классификатору медицинских услуг, используемого в системе обязательного медицинского страхования и разработанным стандартам.

5. При проведении экспертизы качества стоматологической помощи мониторинг и анализ организации, динамики, структуры:

– выявленных дефектов и ошибок;

– лечебно-диагностического процесса на соответствие разработанным стандартам

6. Мониторинг и анализ мнения населения об удовлетворенности качеством стоматологической помощи.

На первом этапе необходимо проводить мониторинг обращаемости в ЛПУ за стоматологической помощью различных возрастно-половых групп населения. Установленные нами, динамика и структура числа обратившихся пациентов за стоматологической помощью, оказываемой по программе ОМС на 1000 населения, что позволит объективно планировать объемы, виды, стоимость необходимой диагностической и лечебно-профилактической помощи.

Второй этап: необходимо проводить анализ классификатора медицинских услуг на соответствие услуг, включенных в разработанные стандарты и соответствие законодательным нормативно-правовым актам, приведя его в соответствие с «Номенклатурой работ и услуг в здравоохранении» (утв. Минздравсоцразвития 12 июля 2004 г).

Грамотное составление классификатора медицинских услуг, предоставляемых по программе ОМС имеет важное значение. Безусловно, услуги, входящих в него, должны иметь законченное диагностическое или лечебное значение, что полностью соответствует формуле простой медицинской услуги. Каждая медицинская услуга должна иметь четкое описание технологии выполнения, при этом допускается несколько способов (методик) выполнения услуги. Следует отметить необходимость включения в классификатор услуг, используемый в практике стоматологов Республика Чувашия, следующих дополнительных диагностических мероприятий, включенных в

протокол ведения больных кариесом: люминесцентная стоматоскопия, диагностика состояния зубочелюстной системы с помощью методов и средств лучевой визуализации, витальное окрашивание твердых тканей зуба, определение пародонтальных индексов.



Рис. Система совершенствования региональных критериев контроля качества стоматологической помощи

Это необходимо для повышения качества диагностики и лечения, предотвращения конфликтов с обществом потребителей и другими организациями и правовой защиты врачей-стоматологов.

С целью повышения эффективности профилактических мероприятий в реестр услуг необходимо ввести такую процедуру, как «проведение глубокого фторирования» (по Кнапшовосту).

С целью контроля результатов оказанной лечебно-профилактической помощи при заболеваниях пародонта в реестр медицинских услуг необходимо ввести: определение индексов РІ, Рамфьорда, пробы Кулаженко, определение скорости выделения десневой жидкости.

На уровне территориального фонда и министерства здравоохранения необходимо:

- формирование и актуализация классификатора медицинских услуг;
- формирование и актуализация базовых протоколов ведения больных.

Третий этап: при осуществлении медико-экономического контроля необходимо проводить мониторинг и системный анализ организации, динамики, структуры, выявленных дефектов, ошибок, и дифференцированных коэффициентов потребления стоматологической помощи.

В распространенности ошибок, выявленных при медико-экономическом контроле, ведущее место занимает неправильно указанная принадлежность застрахованных к СМО. Данный факт свидетельствует о необходимости своевременного предоставления регистра застрахованных в медицинские организации

страховщиками и профессиональной подготовки секретарей регистратуры, операторов ЭВМ страховых организаций при заполнении документации.

С целью обеспечения максимально возможной стоматологической помощи оказываемой в одно посещение руководителям территориального фонда ОМС и руководителям органов управления здравоохранением целесообразно провести коррекцию критериев медико-экономического контроля объемов и видов оказываемых стоматологических услуг по программе ОМС. Интервьюирование руководящего состава стоматологических поликлиник свидетельствует о сложностях учета и оплаты услуг страховой медицинской организацией, обусловленных ограничением кратности услуг, оказанных в одно посещение, что и приводит к завышению числа последних. Сложившиеся обстоятельства снижают заинтересованность медицинских учреждений в оказании оптимального (с точки зрения поддержания и улучшения здоровья населения) объема медицинской помощи и обеспечении соответствующего уровня качества лечения.

Четвертый этап при проведении медико-экономической экспертизы необходимо проводить мониторинг и системный анализ организации, динамики, структуры, выявленных дефектов, ошибок, и лечебно-диагностического процесса на соответствие установленным коэффициентам потребления стоматологических услуг по классификатору медицинских услуг, используемого в системе ОМС и разработанным стандартам.

При проведении плановой медико-экономической экспертизы оцениваются:

а) характер, частота и причины нарушений прав застрахованных лиц на получение медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию в установленных объеме, сроках, качестве и условиях;

б) объем оказанной медицинской организацией медицинской помощи и его соответствие установленному объему, подлежащему оплате за счет средств обязательного медицинского страхования;

в) частота и характер нарушений медицинской организацией порядка формирования реестров счетов.

Нами рассчитаны объемы и виды стоматологических услуг, оказываемые различным возрастным группам населения в течение года, которые необходимо учитывать при проведении медико-экономической экспертизы (таблица). В среднем в течение года число стоматологических услуг, приходящихся на одного обратившегося ребенка, составляет 17,06, в т. ч. 2,24 посещения, для лиц трудоспособного возраста данный показатель в два раза выше и составляет 32,07 в т. ч. посещения -3,41, для лиц пенсионного возраста – 20,78, в т. ч. 1,12 посещения.

Разработанные нами региональные критерии, их мониторинг позволяют проводить контроль объемов и видов оказанных стоматологических услуг, величину общего объема финансового обеспечения стоматологической помощи, возможности прогнозирования данных показателей.

Учет повозрастных коэффициентов потребления стоматологических услуг способствует рациональному использованию и контролю потребления финансовых, кадровых и материальных ресурсов, направляемых на оказание медицинской помощи.

Пятый этап при проведении экспертизы качества стоматологической помощи необходимо проводить мониторинг и системный анализ организации, динамики, структуры, выявленных дефектов и ошибок, и лечебно-диагностического процесса на соответствие разработанным стандартам.

Результаты экспертизы качества медицинской помощи свидетельствуют, что каждая четвертая медицинская карта стоматологического больного может служить основанием для предъявления претензий страховой медицинской организацией, так как имеет комплекс различных недостатков.



Таблица

Объемы и виды стоматологических услуг, оказываемые различным возрастным группам населения в течение года (на 1 человека)

Наименование услуг	Дети	Трудосп.	Пенсион.
1	2	3	4
Осмотр (без проведения лечебно-диагностических мероприятий).	0,96956	0,14000	0,05648
Консультация специалиста (осмотр, сбор анамнеза, оформление документации, подключение дополнительных лечебных и диагностических процедур, консультативное заключение)	0,48350	1,02000	0,31934
Обследование стомат. статуса первич. больного (осмотр, сбор анамнеза, заполнение зубной формулы, определение индексов КПУ, кп, КПУкп, ИГ, ПМА, состояния прикуса, степени активности кариеса)	0,78440	2,25000	0,75402
Общее число посещений	2,23746	3,41000	1,12985
Оформление эпикриза в карте диспансерного больного (при взятии на Д учет и годовой)	0,40131	0,02447	0,01144
Оформление выписки из медицинской карты стоматологического больного	0,00000	0,00043	0,00018
Помощь при неотложных стоматологических состояниях (включая осмотр)	0,00097	0,03370	0,00253
Оказание разовой стоматологической помощи на дому (плюсуется к выполненному объему)	0,00000	0,00059	0,00047
Определение индекса	0,22036	0,44572	0,17624
Витальное окрашивание кариозного пятна	0,20581	0,09185	0,05683
Одонтометрия 1 зуба	1,10441	1,99164	1,46444
Анестезия аппликационная	1,50499	0,54338	0,27158
Анестезия внутривитальная (инфильтрационная, проводниковая, внутрипульпарная, интралигаментарная)	1,02941	1,99443	1,49828
Внеротовая анестезия (блокада)	0,00000	0,01522	0,00413
Премедикация	0,00000	0,00032	0,00009
Апликация лекарственного препарата на слизистую оболочку полости рта (1 сеанс)	0,00014	0,00060	0,00028
Диатермокоагуляция одного десневого сосочка, содержимого одного канала	0,88071	0,87835	0,51277
Снятие пломбы	1,22054	2,87923	1,49314
Трепанация зуба, искусственной коронки	0,00405	0,15384	0,04258
Электрометрия одной фиссуры	0,00000	0,01056	0,00835
Определение кариесогенности зубного налета (окрашивание)	0,00015	0,00012	0,00009
Обучение гигиене полости рта	0,20138	0,36579	0,28930
Обучение, санитарное просвещение, консультация матери, сопровождающих лиц	0,10797	0,00022	0,00009
Проведение профессиональной гигиены одного зуба (снятие над-, поддесневого зубного камня, шлифовка, полировка)	0,00000	0,08837	0,03826
Проведение профессиональной гигиены одного зуба при заболеваниях пародонта (снятие над-, поддесневого зубного камня, шлифовка, полировка)	0,06218	3,62285	2,70709
Проведение профессиональной гигиены у детей (всех зубов)	0,25953	0,00000	0,00000
Местное применение реминерализующих и фторосодержащих препаратов (1-4 зубов)	2,80065	0,00490	0,00151
Покрывание зубов фторлаком, фторгелем	0,50031	0,46256	0,12857



Продолжение табл.

1	2	3	4
Полоскание реминерализующими или фторсодержащими препаратами (1 сеанс)	0,00000	0,00112	0,00009
Взятие материала на исследование	0,00122	0,01770	0,00609
Чтение одной дентальной рентгенограммы	0,30430	1,88006	1,09148
Расшлифовка одной фиссуры, сошлифовка некротических масс при кариесе в стадии пятна одного зуба	0,00000	0,00000	0,00000
Закрытие 1 фиссуры герметиком из химиотверждаемого композита	0,00143	0,00000	0,00000
Закрытие одной фиссуры герметиком из светоотверждаемого композита	0,00398	0,00000	0,00000
Лечение поверхностного кариеса методом серебрения	0,13109	0,00000	0,00000
Наложение одной пломбы из цемента при поверхностном и среднем кариесе I и V класса по Блеку, кариес цемента корня.	0,00046	0,00356	0,00282
Наложение одной пломбы из цемента при поверхностном и среднем кариесе II и III класса по Блеку	0,00000	0,00427	0,00338
Наложение одной пломбы из цемента при поверхностном и среднем кариесе IV класса по Блеку	0,00015	0,00000	0,00000
Наложение одной пломбы из композитов при поверхностном и среднем кариесехимического отверждения I и V класса по Блеку, кариес цемента корня.	0,03875	0,62251	0,56351
Наложение одной пломбы из композитов при поверхностном и среднем кариесе химического отверждения II и III класса по Блеку	1,09894	1,90014	1,74108
Наложение одной пломбы из композитов при поверхностном и среднем кариесе химического отверждения IV класса по Блеку	0,01378	0,09058	0,05345
Наложение лечебной прокладки при глубоком кариесе	0,33942	0,23747	0,17199
Наложение одной пломбы при поверхностном и среднем кариесе I и V класса по Блеку, кариесе цемента корня (линейная техника)	0,00497	0,03074	0,02748
Наложение одной пломбы при поверхностном и среднем кариесе I и V класса по Блеку, кариесе цемента корня (сэндвич-техника).	0,01034	0,03204	0,02851
Наложение одной пломбы при поверхностном и среднем кариесе II и III класса по Блеку (линейная техника)	0,00543	0,06819	0,05393
Наложение одной пломбы при поверхностном и среднем кариесе II и III класса по Блеку (сэндвич-техника)	0,04341	0,13284	0,12088
Наложение одной пломбы при поверхностном и среднем кариесе IV класса по Блеку (линейная техника)	0,00004	0,01512	0,01275
Наложение одной пломбы при поверхностном и среднем кариесе IV класса по Блеку (сэндвич-техника)	0,03671	0,03472	0,03141
Общее число пломб	1,59241	3,17218	2,81119
Лечение с применением пина в зависимости от вида полости(суммируется с основным видом работ)	0,00015	0,00012	0,00009
Полировка пломбы из композита при лечении кариозных полостей I, II, III, V класса по Блеку	1,18333	2,84552	2,25049
Полировка пломбы при реставрационных работах и при лечении кариозных полостей IV класса по Блеку	0,04126	0,16869	0,09387
Фиксация поста в корневом канале	0,00138	0,02514	0,01988
Лечение пульпита ампутационным методом без наложения пломбы	0,21593	0,00095	0,00075



Продолжение табл.

1	2	3	4
Лечение периодонтита импрегнационным методом без наложения пломбы)	0,05881	0,00059	0,00047
Лечение одного хорошо проходимого корневого канала без применения средств резорбции	0,00029	0,04213	0,02541
Лечение одного корневого канала с применением средств механического и химического расширения	0,10053	0,69697	0,55123
Введение лекарственных средств в корневой канал при лечении деструктивных форм периодонтитов	0,29671	0,38604	0,28950
Подготовка и obturation одного корневого канала гуттаперчей	0,17152	0,61398	0,48559
Распломбировка одного корневого канала пломбированного цинк-эвгеноловой пастой	0,04059	0,16953	0,09453
Распломбировка одного корневого канала пломбированного резорцин-формалиновой пастой	0,01113	0,34505	0,15427
Распломбировка одного корневого канала пломбированного фосфат-цементом	0,00011	0,06458	0,01153
Извлечение фиксированного инородного тела из одного корневого канала	0,00215	0,00273	0,00216
Распломбирование одного канала под штифт	0,00000	0,02514	0,01988
Удаление назубных отложений ручным способом полностью (не менее 5 зубов) с обязательным указанием зубной формулы	0,00031	0,03458	0,01153
Удаление назубных отложений с помощью ультразвуковой аппаратуры полностью (не менее 5 зубов) с обязательным указанием зубной формулы	0,10216	0,05087	0,04023
Сошлифовка эмали со ската бугра одного зуба	0,00000	0,00059	0,00047
Кюретаж пародонтальных карманов в области двух зубов без отслаивания лоскута	0,00056	0,06651	0,08261
Кюретаж пародонтальных карманов в области двух зубов с отслаиванием лоскута	0,00000	0,00332	0,00262
Медикаментозное лечение пародонтальных карманов: орошение	0,00669	1,50412	0,74506
Медикаментозное лечение пародонтальных карманов: аппликация	0,02257	1,95547	1,38839
Медикаментозное лечение пародонтальных карманов: инстилляция	0,00081	0,90293	0,71412
Медикаментозное лечение пародонтальных карманов: повязка	0,00031	0,04783	0,02992
Вскрытие пародонтального абсцесса	0,00000	0,00036	0,00248
Вестибулопластика в области шести зубов	0,00000	0,00036	0,00018
Шинирование зубов с применением стекловолоконных материалов (риббонд и другие) крепление к коронке одного зуба	0,00000	0,00404	0,00819
Восстановление одной единицы дефекта зубного ряда с применением стекловолоконных материалов и фотополимером прямым способом: в области фронтальных зубов	0,00154	0,00697	0,00235
Восстановление одной единицы дефекта зубного ряда с применением стекловолоконных материалов и фотополимером прямым способом: в области премоляров	0,00056	0,00832	0,00262



Окончание табл.

1	2	3	4
Восстановление одной единицы дефекта зубного ряда с применением стекловолоконных материалов и фотополимеров прямым способом: в области моляров	0,00061	0,00490	0,00151
Заболевания слизистой оболочки полости рта Начато	0,00774	0,00225	0,00178
Заболевания слизистой оболочки полости рта Сеанс лечения	0,01511	0,00356	0,00282
Итого (услуг, включая посещения)	17,05961	32,07431	20,78344
Услуг в 1 посещение	7,624541	9,405956	18,39494
Пломб в 1 посещение	0,711704	0,930258	2,488114

Нами разработаны «Стандарты медицинской помощи больным с болезнями полости рта, слюнных желез и челюстей, разработанные в Чувашской Республике» 2007 г., которые необходимо использовать в качестве региональных критериев контроля качества, при ее экспертизе.

Шестой этап: необходимо проводить мониторинг и системный анализ мнения населения об удовлетворенности качеством стоматологической помощи. Мониторинг мнения пациентов представляет собой контроль системы обеспечения качества, включающий адекватность организационной структуры учреждения (службы); ресурсное обеспечение. Результаты опроса позволяют выявить организационно-методические проблемы предоставления медицинских услуг; уровень профессиональной подготовки врачей-стоматологов и медицинских сестер; уровень их знаний существующего законодательства и нормативно-правовых документов; уровень знаний основных правил социальной психологии и конфликтологии; готовность соблюдать абсолютные требования к организации работы ЛПУ и к профессиональным действиям, направленных на обеспечение гарантий качества.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют, что необходима реальная готовность использования результатов экспертизы, разработка мероприятий по устранению выявленных недостатков, что будет способствовать принятию управленческих решений, направленных на улучшение качества стоматологической помощи.

Разработанная нами система оптимизации региональных критериев контроля качества стоматологической помощи, способствует обеспечению прав граждан на получение стоматологической помощи надлежащего качества в объемах и на условиях соответствующих Программе государственных гарантий.

Литература

1. Ананьева, Н.Г. Совершенствование системы экспертизы стоматологической помощи в медицинских организациях различных форм собственности / Н.Г. Ананьева: дис.. канд. мед. наук. – М.: МГМСИ, 2000. – 222 с.
2. Леонтьев, В.К. Государственный контроль в стоматологической практике / В.К. Леонтьев, Ю.М. Максимовский, В.Г. Бутова и соавт. – М.: Мед. кн.. – 2006. – 146 с.

OPTIMIZATION OF REGIONAL CRITERIA CONTROL OF DENTAL CARE, PROVIDED TO THE PUBLIC BY THE COMPULSORY HEALTH INSURANCE PROGRAM IN THE CHUVASH REPUBLIC

V.G. BUTOVA¹
V.I. BYCHKOV²

¹ *Moscow State Medical and Stomatological University*

² *Chuvash Republic Dental out-patient clinic*

e-mail: ipoleg@medinform.su

The analysis of the health-economic control, health-economic expertise and quality assessment of dental care in the Chuvash Republic were held. A number of gaps were detected, the system of improvement of regional control criteria of stomatology was developed, consisting of 6 stages.

Key words: medical-economical control, medical-economical expertise, expertise of dental help, systems perfection quality of regional criteria control of dental care.



УДК 614.2+26.89

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ В СЕЛЬСКОЙ И ГОРОДСКОЙ МЕСТНОСТИ

М.А. СТЕПЧУК
Т.М. ПИНКУС
Е.М. ГОСПОДЫНЬКО

Медицинский информационно-аналитический центр, г.Белгород

e-mail: m.stepchuk@km.ru

В статье авторы осветили особенности оказания первичной медико-санитарной помощи населению в сельской и городской местности области. Отмечено, что врачи общей практики (ВОП) в городской местности не принимают детей и взрослое население по разрешенным специальностям и у них ниже общие показатели работы. Дана оценка динамики состояния здоровья населения на участках ВОП в сельской и городской местности. Освещена работа скорой медицинской помощи и выездных бригад.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, врач общей практики.

Организация и доступность **врачебной помощи** населению в сельской и городской местности области также имеет свои особенности. В результате реструктуризации число больничных учреждений уменьшилось на 9,8%, в том числе почти в 2 раза уменьшилось число участковых больниц, на 30% – врачебных амбулаторий и на 3,6% число ФАП. Наряду с этим увеличилось в 2,9 раза количество центров, отделений ОВП и число койко-мест в дневных стационарах при АПУ. Таким образом, объём амбулаторной помощи сельскому населению увеличился так, как с целью компенсации сокращённых объёмов стационарной помощи при врачебных амбулаториях, центрах ОВП и оставшихся участковых больницах развёрнуты дневные стационары. Тем более что стационарозамещающие виды медицинской помощи были востребованы в связи с тем, что сельские жители, получив лечение, могли продолжать выполнять работу по хозяйству. Востребованы они также в районных центрах и городах области. В результате число койко-дней в дневных стационарах области составило 810 на 1 000 населения или 0,8 на 1 жителя в год, при нормативе 557 и 0,6 соответственно. Одновременно повысилось качество медицинской помощи на тех сельских участках, где после их разукрупнения, медицинскую помощь стал оказывать ВОП. Все население области распределено на 1 017 участков (2006 г. – 1 013). Среди них: 429 – терапевтических (из них 91 – комплексный и 5 – малокомплектных); 295 – ВОП; 293 – педиатрических (из них 1 – малокомплектный). В среднем по области на 1 участок приходится 1 500 жителей. В сельской местности проживает 520 023 (33,9%) человек.

Количество населения на 64 терапевтических участках (2006 г. – 182) и 24 участках ВОП (2006 г. – 35) составляет от 2 001 до 2 500 и выше человек. На 14 педиатрических участках число детей составляет от 1 001 до 1 500 и выше (2006 г. – 9). Это снижает доступность врачебной помощи населению отдалённых хуторов и сёл. Число посещений сельских жителей к участковым педиатрам меньше чем городских на 40,3%, к узким специалистам – на 33,3%, к участковым терапевтам – на 29,0%, что подтверждает меньшую доступность ПМСП в сёлах.

Анализ данных (табл. 1) показал, что посещаемость населения за анализируемые годы уменьшилась: к участковым терапевтам городского населения на 3,3%, сельского – на 16,0%; к педиатрам – городского населения на 41,2%, сельского – 21,6%. К врачам ВОП наоборот, увеличилась в 4,8 раза в городе и в 2,6 раза в селе. Это объясняется двумя причинами: ростом числа ВОП на 180 чел. и увеличением числа посещений населения к ВОП (2005 г. – 3 037 на 1 ВОП в год, 2009 г. – 4 061). При этом в 2009 г. число посещений к ВОП, работающих в сельской местности на 13,0% больше, чем к ВОП, работающим в отделениях городских поликлиник. Врачи ВОП в городе детей не принимают, в селе количество обслуженных ВОП детей увеличилось за 5 лет в 2,4 раза и составило в 2009 г. более 51 000.

Таблица 1

Динамика посещаемости сельского и городского населения к участковым терапевтам, участковым педиатрам и ВОП (тыс.)

Посещения к специалистам		2005	2006	2007	2008	2009	2009 к 2005
Участковые терапевты	Город	1 407	1 420	1 290	1 360	1 360	- 3,3%
	Село	536	590	420	470	450	- 16,0%
Участковые педиатры	Город	1533	1 170	930	900	902	- 41,2%
	Село	408	330	310	330	320	- 21,6%
Врачи общей практики	Город	96	150	240	350	460	>4,8р
	в т.ч. дети	0	0	0	0	0	-
	Село	201	270	340	450	520	>2,6 р
	в т.ч. дети	21	25	38	41	51	>2,4 р

Мы проанализировали за последние 6 лет основные показатели работы ВОП в сравнении город/село. Общее число принятых пациентов ВОП в 2010 г. достигло 1 135 508 или 4 334 на 1 ВОП в год (2005 г. – 3 037). При этом **врачебная функция ВОП** в селе выше на 19,5% и составляла 4 470 посещений на 1 ВОП в год (в городской поликлинике – 3 600), в 2010 г. эта разница уменьшилась до 5,1%. Число посещений на дому ВОП в сельской местности больше на 45,5%. У некоторых ВОП городских поликлиник число активных посещений превышало 75%. Однако анализ показал, что эти вызова не всегда были обоснованы, их вполне могли выполнить средние медицинские работники. Количество больных, находящихся под диспансерным наблюдением ВОП в сельской местности увеличилось за данный период и составило 403, что на 45,4% больше чем на городском участке. Анализ ведения учётной медицинской документации на диспансерных больных показал, что в 53% случаев диспансеризация проводится формально. Из числа нуждающихся оздоровлены 96,9% сельских жителей и 93,2% городских, однако, число оздоровленных на сельских участках ВОП увеличилось за эти годы на 48,8%, а городских – всего на 15% (табл. 2).

Таблица 2

Динамика основных показателей работы ВОП в сельской местности и городской поликлинике в 2005-2010 годах

Наименование показателей	2005 год		2010 год		(+/-) к уровню 2005 г (в %, раз)	
	село	город	село	город	Село	Город
Штаты ВОП (число участков)	61	25	135	131	>в2,2р	>в5,2р
Закрепленное население	1 484	1800	2 164	1487	45,8	-17,4
из них находились на "Д" учете	337	188	403	277	19,6	47,3
в т.ч. впервые	57	46	38	26	-33,3	-43,5
Нуждались в оздоровлении	464	439	597	427	28,6	-2,7
Оздоровлены	389	346	579	398	48,8	15,0
Посещения	3 297	3 831	4 442	4 226	34,7	10,3
в т.ч. на дому	522	274	636	437	21,8	59,5
Вызова СМП	191	22	187	129	-2,1	>5,9
из них госпитализировано	39	13	32	22	-17,9	69,2
Выход на инвалидность	221	119	140	96	-36,7	-19,3
в т.ч. впервые	34	12	7	5	-79,4	-58,3
Умерло, всего	27	13	29,6	20	9,6	53,9
в т.ч.: работающих	0,6	0,7	1,7	1,9	>2,8	>2,7
из них на дому	0,8	0,1	3,4	0,2	>4,2	>2,0р



Впервые установленная **стойкая утрата трудоспособности** сельских жителей уменьшилась на 79,4% и составила в среднем 7 инвалидов на 1 участок ВОП или 32,3 на 10 000 населения (2005 г. – 34 и 229,1, соответственно), городских жителей – уменьшилась на 58,3% и составила 5 инвалидов на 1 участок ВОП или 33,6 на 10 000 населения (2005 г. – 13 и 72,2 соответственно). Таким образом, темпы снижения выхода на инвалидность выше у жителей сельских участков ВОП, однако у них больше общее количество инвалидов на 1 участок (140 против 96) в связи с большей долей лиц пожилого и старческого возраста и меньшей доступностью восстановительной и реабилитационной медицинской помощи.

Показатель **общей смертности сельского населения** на участках ВОП уменьшился на 24,7% и составил 13,7 на 1 000 жителей (2005 г. – 18,2), на участках ВОП **городских** поликлиник наоборот увеличился в 1,9 раза и почти сравнялся с показателем смертности сельского населения – 13,4 (2005 г. – 7,2). Это можно связать с воздействием отрицательных экологических факторов, факторов урбанизации, стрессовых нагрузок, образа жизни и недостаточным качеством работы ВОП городских поликлиник: по формированию здорового образа жизни, формальным диспансерным наблюдением, несвоевременным выявлением многих заболеваний и не эффективным их лечением. Уровень смертности населения **трудоспособного возраста** на сельских участках ВОП увеличился и составил 5,7% от всех умерших на сельских участках ВОП (2005 г. – 2,2), на городских – также увеличилась и составила 9,5% (2005 г. – 5,4).

СМП в регионе имеет развитую инфраструктуру. Работают 490 выездных и круглосуточных бригад, в том числе: врачебных общепрофильных – 108, фельдшерских – 327, 29 бригад интенсивной терапии, 16 специализированных и 10 – психиатрических, в составе которых – 157 врачей СМП. Радиус обслуживания СМП в городах области не превышает 15 км, в селе – до 45 км. Время доезда бригад СМП (табл. 3) постепенно сокращается. Число вызовов к жителям сельской местности составило всего 19,0% (2009 г – 23,7), в том числе: 11,9% случаев время доезда СМП составило от 21 до 40 минут, 4,1% случаев (в далекие сёла и хутора) – от 40 до 60 минут и 3,0% – свыше 60 минут.

Таблица 3

Число выездов бригад СМП и их распределение по времени доезда

Время	Доезда				Затрачено на один выезд			
	до места вызова		до места ДТП		на вызов		на ДТП	
	2009	2010	2009	2010	2009	2010	2009	2010
до 20 минут	367013	355423	2098	1948	58873	47592	389	377
от 21 до 40 минут	91294	102522	176	172	245755	241578	1049	897
от 41 до 60 минут	15588	14650	12	6	116030	120159	556	564
Более 60 минут	3845	10626	4	-	57082	73892	296	288
Всего	477740	483221	2290	2126	477740	483221	2290	2126

Мы проанализировали вызова СМП за последние 5 лет, их число уменьшилось как к жителям села (на 3,4%), так и города – на 0,1% (табл. 4). Наряду с этим увеличилось количество госпитализированных больных из числа обслуженных СМП: в городе – на 2,3%, в селе – на 44,1%. Уменьшение количества вызовов в сёла связано с дополнительным получением

Таблица 4

Динамика вызовов СМП и госпитализации обслуженных больных в 2005-2009 гг. (в тыс.)

Показатели		2005	2006	2007	2008	2009	2009 к 2005(%)
Количество вызовов СМП	Город	399	396	389,4	385,4	385,5	- 3,4
	Село	91,6	87,0	91,7	91,6	91,5	- 0,1
Из обслуж-х больных госпитализировано	Город	72,5	9,4	74,3	73,1	74,2	2,3
	Село	9,3	7,3	10,7	14,3	13,4	44,1



Санитарного транспорта сельскими ЛПУ; доставкой больных личным и служебным транспортом, что в 2 раза уменьшает время доезда до ЦРБ и самостоятельным обслуживанием вызовов ВОП (2010 г. – 2000 вызовов, экономия более 1 млн. руб.).

Число вызовов СМП к сельским жителям в среднем на 1 участок ВОП уменьшилось на 2,1% и составило 86,4 на 1 000 населения, а на 1 участок ВОП городских поликлиник наоборот, увеличилось в 5,9 раз и составило – 86,8 (почти сравнялось). Это результат того, что в среднем на каждом сельском участке ВОП в 1,5 раза больше больных взято на диспансерное наблюдение и в 1,5 раза больше число оздоровленных от нуждающихся, чем на участке ВОП городской поликлиники. Показатель вызовов СМП в сельской местности на 05% ниже. Фактически, если учесть, что доставленные личным транспортом и транспортом сельских ЛПУ не учитываются, то их число несколько выше. Это связано с тем, что среди сельских жителей преобладают лица пожилого возраста (старше трудоспособного возраста 29,0%), у которых несколько хронических заболеваний, а доступность медицинской помощи значительно ниже.

С целью увеличения доступности медицинской помощи сельскому населению используется **выездной метод работы**. В соответствии графику в отдалённые сёла выезжают участковые терапевты и педиатры, ВОП, районные специалисты для проведения профосмотров, оказанию лечебно-диагностической и консультативной помощи. Так, анализ выездов врачей одного из районов показал, что количество выездов педиатров, акушеров-гинекологов и неврологов на ФАП и амбулатории увеличилось на 6,9%, и на 40% – число проконсультированных ими больных (табл. 5). Наряду с этим, число выездов терапевтов и ВОП на ФАП прикрепленных сёл уменьшилось на 10,2% и на 13,1% – число осмотренных, что главный врач объясняет отсутствием средств на бензин. Однако при этом число проконсультированных при выездах больных увеличилось на 40,5%. Также выполняется в среднем 64 выезда в год с организационно-методической помощью. Такая же ситуация в целом по области. Кроме того, с консультативной помощью выезжают бригады врачей областной клинической больницы (ОКБ), детской областной клинической больницы (ДОКБ) и передвижные бригады областного онкологического (ООД) и противотуберкулёзного (ОПТД) диспансеров.

Таблица 5

Выезды в сёла врачей МУЗ «Алексеевская ЦРБ» за 2006-2011 гг.

Показатель	2006	2007	2008	2009	2010	2010 к 2006, %
Всего выездов участковых терапевтов и ВОП на ФАП	993	1015	1012	952	892	-10,2
осмотрено (чел.)	4 950	4 901	4 415	4 970	4 300	-13,1
Проконсультировано (чел.)	3 700	3 863	3 070	4 011	4 735	28,0
Всего выездов педиатров, акушеров-гинекологов и неврологов на ФАП и амбулатории	173	183	184	179	185	6,9
осмотрено (чел.)	2882	2916	2818	2886	2751	-4,5
проконсультировано (чел.)	420	472	895	530	590	40,5

Данные табл. 6 показывают, что объём помощи специалистов выездных бригад областных ЛПУ увеличился в 1,4 раза. В 2,9 раза увеличилось количество консультаций с помощью телемедицины. Ежегодно от 23 до 30 тыс. пациентов в районах обследуются передвижными флюорографом и более тысячи – маммографом.

Их количество снижается в связи с поставкой в межрайонные отделения (центры) передвижных флюорографов и маммографов.

Вывод. Посещаемость населения к участковым терапевтам участковым педиатрам уменьшилась в городе в среднем на 3,3%, в селе – на 16,0%, а к участковым педиатрам – на 41,2 и 21,6% соответственно. К врачам ВОП наоборот увеличилась в 4,6 раза в городе и 2,6 раза в селе. Врачебная функция ВОП в селе выше на 19,5% и



составляла в 2009 г. 4 470 посещений на одного ВОП в год (в городской поликлинике – 3 600). Число посещений на дому ВОП в сельской местности больше на 45,5%.

Таблица 6

Динамика объёмов помощи выездных бригад областных ЛПУ

Выезды специалистов		2006	2007	2008	2009	2010	2010 к 2006
ДОКБ (плановые)	выезды (кол-во)	167	158	170	95	171	>в 1,8 раз
	осмотрено (чел)	2 429	3 016	3 698	1 960	3 386	>в1,4 раз
ОКБ (плановые)	выезды (кол-во)	42	30	34	26	49	>в1,2 раз
	осмотрено (чел)	1 261	922	1 032	713	1 780	>в1,4 раз
Телемедицина (консультации)		25	19	23	71	73	>в2,9 раза
ООД передвижной маммограф (исследований)		85	3 206	1 833	1 240	1190	>в14 раз
ОПТД передвижной флюорограф (исследований)		30 514	27 675	29 112	28 384	23 450	23,1%

Под диспансерное наблюдение ВОП в сельской местности взято на 48,8% больше (в городе – всего на 15,0) и их в 1,5 раза больше состоит, чем у ВОП городской поликлиники. Количество больных, взятых под наблюдение впервые, составило 38 у ВОП на селе, и 26 у ВОП города. Из числа нуждающихся оздоровлено за последние годы жителей сельских участков ВОП в 1,5 раза больше, чем городских и в 2010 г. показатель составил 96,9%, а городских участков ВОП – 93,2%.

Впервые установленная стойкая утрата трудоспособности на сельских участках ВОП уменьшилась на 79,4%, городских – 58,3%. В среднем показатель инвалидности на 1 сельский участок ВОП составил 32,3 на 10 000 населения (2005 г. –299,1), на участке ВОП городской поликлиники –33,6 (2005 г. –72,2).

Показатель общей смертности сельского населения на участках ВОП уменьшился на 24,7% и составил 13,7 на 1 000 жителей (2005 г. – 18,2), на участках ВОП городских поликлиник наоборот увеличился в 1,9 раза и почти сравнялся с показателем смертности сельского населения – 13,4 (2005 г. – 7,2).

Количество вызовов СМП к жителям сельских участков ВОП уменьшилось на 2,1% и составило 86,4 на 1 000 населения, а на 1 участок ВОП городских поликлиник наоборот, увеличилось в 5,9 раз и составило – 86,8 (почти сравнялось). В среднем на 1 сельский участок число вызовов на 0,5% меньше, чем на городских. Кроме того, 2 000 вызовов ВОП в селе обслужили в 2010 г. самостоятельно, сэкономив при этом более 1 млн. руб.

Литература

1. Степчук, М.А. Эффективность работы врачей общей практики в Белгородской области / Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова, М.П. Артамошина, Н.А. Ангелов // Менеджер здравоохранения НИИ общественного здоровья. – М., 2008. – №6. – С.74-76.
2. Степчук, М.А. Организация скорой медицинской помощи на современном этапе / Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова // Бюллетень национального НИИ общественного здоровья. – М., – 2008. – №6. – С.74-76.
3. Степчук, М.А. Эффективность реализации целевых программ по совершенствованию первичной медико-санитарной помощи / Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова, Н.А. Ангелов // Вестник экономической науки Украины. – Киев, 2009. – №2. – С.172-173.
6. Первичная медико-санитарная помощь: сегодня актуальнее, чем когда-либо. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Женева: ВОЗ, 2008.
7. Степчук, М.А. Государственный доклад о состоянии здоровья и деятельности здравоохранения Белгородской области / М.А. Степчук. – Белгород, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010. – 80 – 120 с.



FEATURES FOR PRIMARY HEALTH CARE IN RURAL AND URBAN AREAS

M.A. STEPCHUK
T.M. PINKUS
E.M. GOSPODYNKO

*Medical information-analytical
center, Belgorod*

e-mail: m.stepchuk@km.ru

In the article, the authors highlighted the particular provision of primary health care in rural and urban areas. It is noted that general practitioners in urban areas do not accept children and adults in cases, concerning permitted specialties and have lower overall performance. The estimation of the dynamics of population health in the areas of general practitioners in rural and urban areas was done. Work of ambulance and outreach brigades is described.

Key words: primary health care, general practitioner.

УДК 796.012.6:378:61

АНАЛИЗ ОТНОШЕНИЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ К ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ КАК СРЕДСТВУ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ

О.А. БРЕЙКИНА*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail: br-63@mail.ru*

В статье изложены результаты анкетирования студентов медицинского факультета и практикующих врачей-терапевтов, специалистов общей практики с различным стажем работы о влиянии физкультурной грамотности на профессиональную деятельность, направленную на профилактику заболеваемости средствами физической культуры. Мотивационно-ценностные ориентации студентов медицинского факультета на приобретение знаний по предмету «Физическая культура» и использование этих знаний и средств физической культуры в формировании здорового образа жизни будущих пациентов.

Ключевые слова: анкетирование, физическое самосовершенствование, физическая культура, двигательная активность.

Введение. На современном этапе социально-экономического развития в связи с изменяющимися условиями жизнедеятельности людей возрастает актуальность изучения влияния различных факторов на здоровье населения, в том числе и средств физической культуры [2]. Преобразования, проводимые в России за последние десятилетия, несмотря на прогрессивный характер, тем не менее, породили множество проблем, оказавших негативное воздействие на здоровье нации [1, 2, 4, 9, 10, 12].

Стратегия государства в оздоровлении человека находит отражение в Концепции охраны здоровья здоровых [8].

Наиболее приоритетным направлением в области охраны здоровья здорового человека являются повышение уровня психофизиологического состояния, поддержание оптимальной работоспособности, качества жизни населения и достижение человеком генетически детерминированной продолжительности жизни, обеспечивающей, в конечном итоге, потребность в более здоровом образе жизни [8].

В формировании здорового образа жизни и сохранении здоровья человека большое значение имеет научное обоснование использования средств физической культуры в процессе укрепления и сохранения здоровья человека, и здесь большую роль играют работники здравоохранения.

Реформы последних лет как в обществе в целом, так и в сфере организации медицинской помощи населению предъявляют все более высокие требования к профессионализму медицинских работников. В связи с появлением в организации медицинской помощи населению направления «врач общей практики» требуются специалисты с более широким кругозором, умением аналитически мыслить, анализировать. Естественно, что для успешной организации такой деятельности врачам необходимо непрерывно пополнять свои знания как в области медицины, так и в смежных областях сохранения здоровья посредством изменения образа жизни, изучения доступных методик, эффективных средств и методов физической культуры в процессе укрепления и сохранения здоровья.

По мнению В.Б. Мандрикова [13], необходимо кардинально переориентировать работу врачей, занимающихся лечебной практикой, акцентируя их внимание на профилактические мероприятия средствами физической культуры.

Профилактические мероприятия помогают людям оставаться здоровыми, предупреждать заболевания и травмы, способствовать здоровому образу жизни. Они должны начинаться уже в перинатальном периоде и продолжаться в течение всей жизни, чтобы избежать или снизить воздействие факторов риска на здоровье человека [8].

Методы исследования. На предварительном этапе исследования был проведен опрос работников здравоохранения и студентов медицинского факультета БелГУ.

Целью анкетирования практикующих врачей-терапевтов и специалистов общей практики было определение влияния самостоятельных занятий физическими упражнениями, физкультурного образования на профессионально-профилактическую деятельность врачей. В анкете предлагалось шесть вопросов, характеризующих значимость занятий физической культурой в первичной и вторичной профилактике заболеваний. Было опрошено 159 специалистов общей практики и врачей-терапевтов Белгородской, Курской и Воронежской областей (из них 58,6% женщин). Стаж работы респондентов варьировал от 2 до 30 лет, а возраст – от 25 до 60 лет. Результаты анкетирования систематизировались с учетом стажа работы по специальности. Выделены три категории опрашиваемых: первая – врачи со стажем работы по специальности до 10 лет; вторая – со стажем работы от 10 до 20 лет; третья – от 20 до 30 лет. Количество респондентов в этих группах было приблизительно одинаковым (от 49 до 55 человек).

В анкетировании приняли участие 230 студентов. Старшекурсники и студенты младших курсов обучения медицинского факультета Белгородского государственного университета отвечали на вопросы анкеты, которая содержала 7 блоков, включающих вопросы для определения уровня мотивационно-ценностного отношения к занятиям физической культурой и их значение в подготовке к профессиональной деятельности.

Данные анкетирования врачей показали, что по мере увеличения стажа работы по специальности постепенно снижается доля респондентов, активно занимающихся физической культурой (с 8,2 до 3,8%). Следует отметить, что во всех группах анкетлируемых данный показатель достаточно низок. При этом количество врачей стареющих поддерживать физическую форму, по мере увеличения стажа работы заметно повышается (с 24,4 до 42,7%). Следует констатировать, что среди респондентов имеется достаточно большое число врачей (44,8%), которые считают занятия физическими упражнениями необходимыми, но сами ими не занимаются. 19,8% опрашиваемых работников здравоохранения не считают нужными заниматься физической культурой для сохранения своего здоровья (рис. 1).

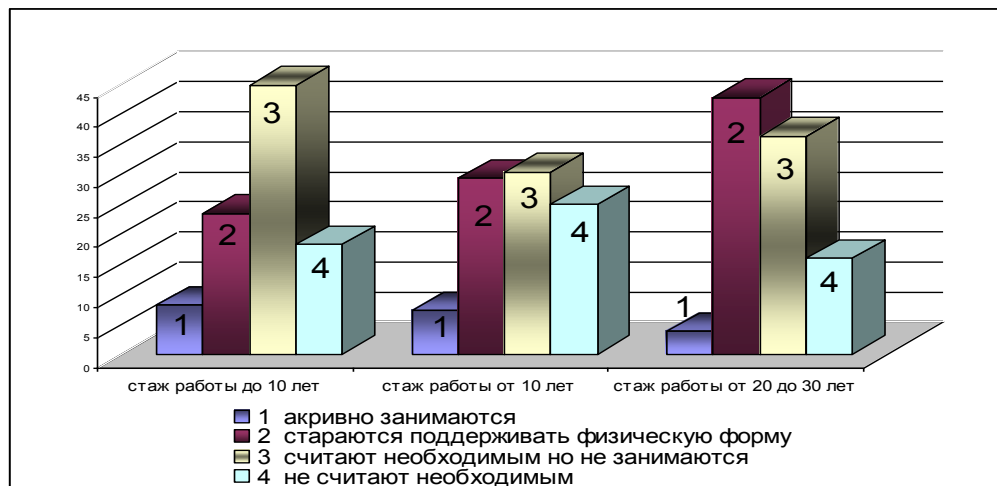


Рис. 1. Отношение врачей-терапевтов к занятиям физической культурой

По мере увеличения стажа работы по специальности увеличивается (с 9,4 до 24,3%) доля респондентов, использующих во врачебной практике средства физической культуры в целях первичной и вторичной профилактики, лечения и реабилитации пациентов.

Около половины (49,7%) врачей-терапевтов считают необходимым, но, к сожалению, не владеют методикой проведения оздоровительной работы средствами физической культуры.

Треть (31,5%) респондентов не считают нужным использовать в своей практике технологии, основанные на формировании здорового образа жизни.

Анкетированные врачи констатировали, что в процессе обучения в медицинском вузе не уделялось должного внимания обучению навыкам здорового образа жизни, а на занятиях по физическому воспитанию делался акцент, в основном, на повышение двигательной активности и физической подготовленности (рис. 2).

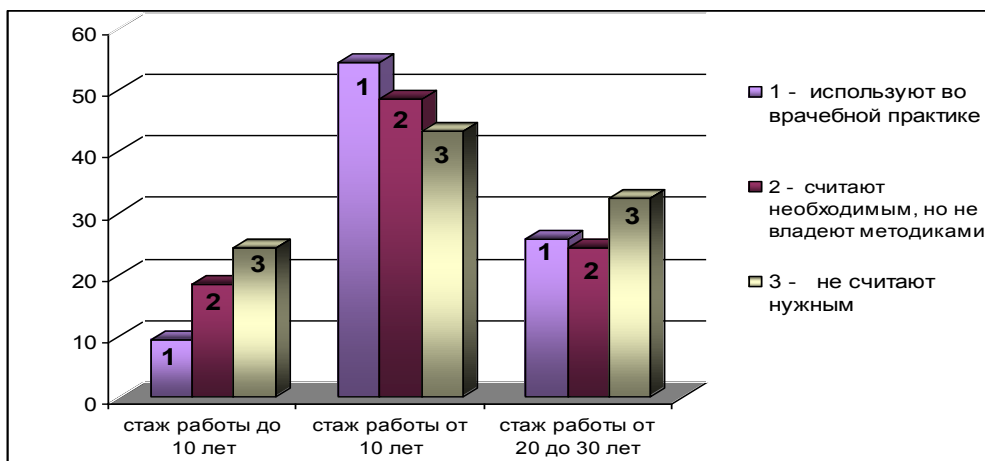


Рис. 2. Применение врачами средств физической культуры с целью первичной и вторичной профилактики заболеваемости, лечения и реабилитации пациентов, %

Оптимальный двигательный режим пациентам назначают лишь немногие врачи: с учетом заболевания – с 5,2 до 19,1%; для профилактики заболеваний – с 15,3 до 22,2%.

Около половины (48,9%) респондентов считают необходимым использовать двигательную активность с целью профилактики заболеваемости, но не знают, как определить оптимальные границы двигательного режима.

Отмечается достаточно большое количество врачей, особенно со стажем до 10 лет, которые не считают нужным использовать двигательную активность в целях профилактики заболеваний. Респонденты отмечали, что преподаватели физической культуры в вузе не уделяли внимание формированию знаний о способах и вариантах подбора оптимального двигательного режима и регулирования физической нагрузки (рис. 3).

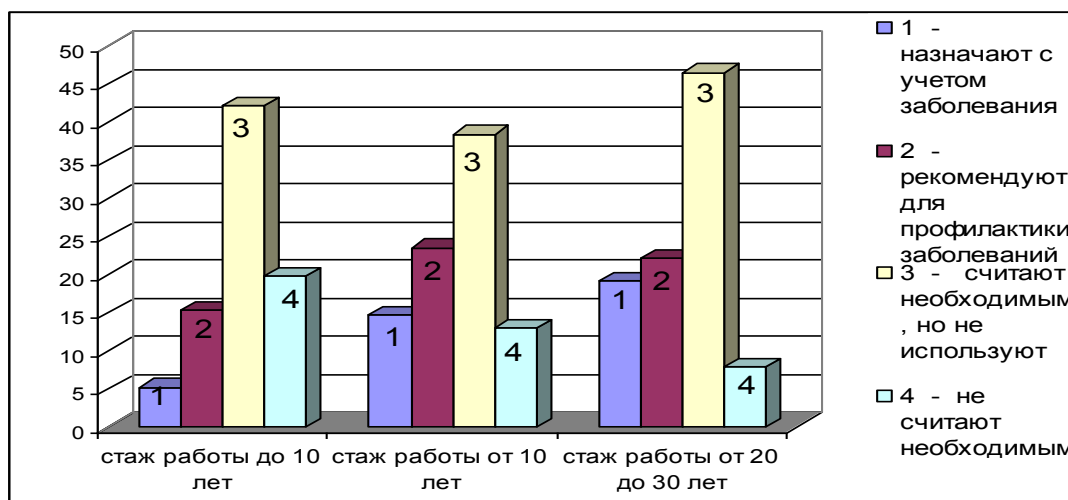


Рис. 3 Назначение врачами оптимального двигательного режима пациентам с учетом заболевания

По мере увеличения стажа работы растет количество врачей (стаж работы до 10 лет – 9,2%, от 10 до 20 лет – 13,1%; от 20 до 30 лет – 20,3%), рекомендующих средства физической культуры с целью профилактики заболеваемости с учетом состояния здоровья, физической подготовленности, профессии и психоэмоционального состояния пациентов. Что, скорее всего, связано с поиском врачами новых путей оздоровления и профилактики заболеваемости.

Большая часть врачей (от 67,5 до 70,8%) считают необходимым использовать средства физической культуры в лечебной практике, но не применяют их по причине недостатка методических знаний использования физических упражнений с целью профилактики.

Около 11% респондентов не считают нужным включать средства физической культуры с целью профилактики заболеваний с учетом индивидуальных особенностей и физического состояния пациентов.

Только каждый четвертый врач проводит агитационно-пропагандистскую работу по вовлечению населения в занятия физической культурой (рис. 4).

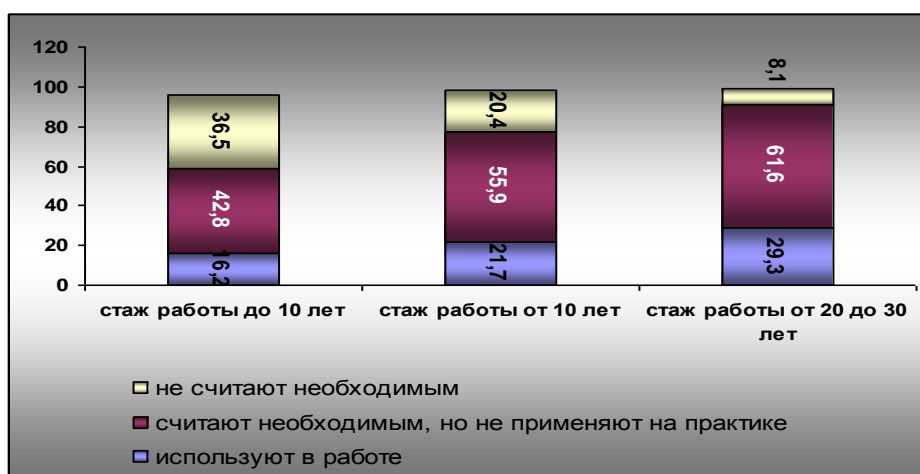


Рис. 4. Включение в профессиональную деятельность врача-терапевта агитационно-пропагандистской работы по вовлечению населения в занятия физической культурой

Около половины (53,7%) респондентов считают необходимым использовать дифференцированные средства физической культуры, но, к сожалению, на практике не применяют их. Остальной контингент врачей (от 8,9 до 29,5%) не считают нужным использовать средства физической культуры в своей лечебной профилактической работе.

Недостаточный уровень сформированности у врачей знаний и методико-практических умений использования средств физической культуры с целью профилактики заболеваемости негативно отразился на рекомендациях по составлению комплексов физических упражнений для пациентов, Только немногие медицинские работники (от 11,8 до 24,3%) предлагали средства и методы, необходимые человеку для ведения здорового образа жизни (рис. 5).

Результаты анкетирования свидетельствуют о том, что лечащие врачи недостаточно полно используют средства физической культуры с целью первичной и вторичной профилактики, лечения и реабилитации пациентов. Вместе с тем, выявлена четкая закономерность в том, что лечащие врачи, занимающиеся физической культурой, значительно активнее используют физические упражнения в профессиональной деятельности для профилактики заболеваемости пациентов (рис. 6).

Определенные позитивные тенденции в рассматриваемом вопросе проявляются у лечащих врачей по мере повышения стажа работы по специальности. По-видимому, лечебная практика врача обязывает его искать новые пути решения проблемы оздоровления и реабилитации пациентов.

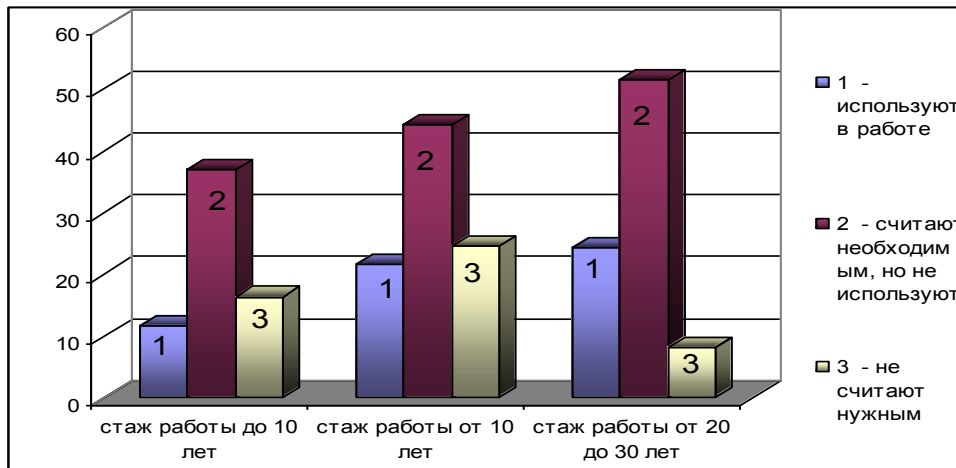


Рис. 5. Использование врачами-терапевтами знаний оздоровительных методик для составления комплексов физических упражнений для пациентов, %

Многие анкетированные врачи высказывали пожелание о том, что целесообразно в процессе обучения в медицинском вузе усилить направленность подготовки студентов по предмету «Физическая культура» на формирование теоретических знаний и методико-практических умений использования физических упражнений в целях первичной и вторичной профилактики заболеваемости немедикаментозными средствами оздоровления, поддержания собственного уровня двигательной активности.

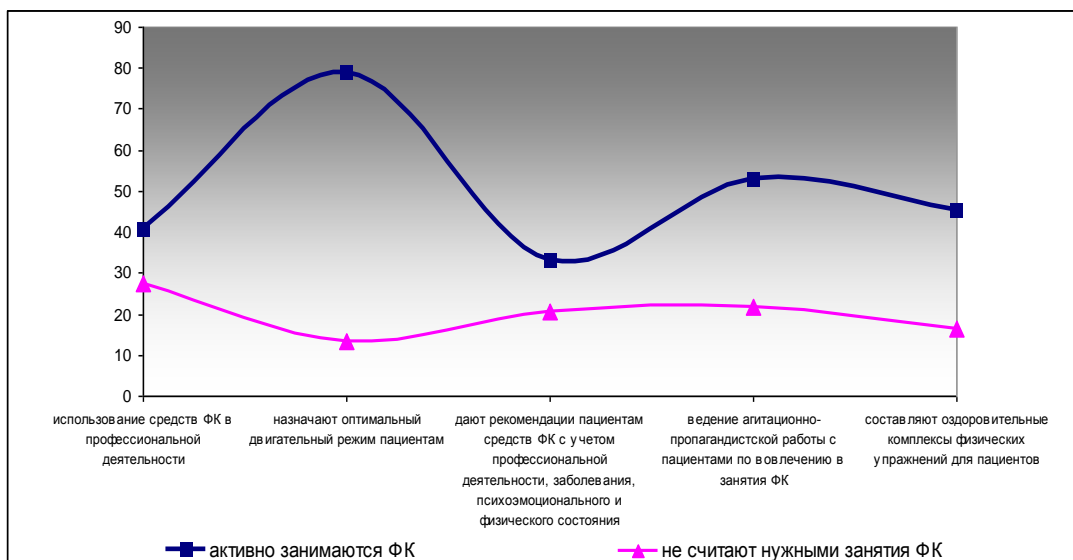


Рис.6. Активность использования физических упражнений врачами на практике в зависимости от их личных занятий физическими упражнениями

Анализ учебной деятельности по предмету «Физическая культура» в медицинских вузах [11], свидетельствует о проблеме формирования профессиональной подготовки будущих врачей. С одной стороны, очевидна значимость средств физической культуры в оздоровительной и профилактической работе, с другой стороны, в процессе профессиональной подготовки студентов медицинских учебных заведений основное внимание уделяется медикаментозным средствам реабилитации. При этом, педагоги по физической культуре на занятиях пытаются лишь повысить уровень физической подготовленности самого занимающегося студента.

Мнения специалистов об эффективности учебного процесса по физическому воспитанию студентов медицинских специальностей значительно различаются. Одни педагоги [3, 5] уделяют большое внимание физической подготовленности будущих врачей, другие концентрируют свои усилия на формировании у студентов навыков

профилактической работы средствами физической культуры. К сожалению, это осуществляется в основном на гипотетическом уровне [13].

Медицинские работники должны пропагандировать здоровый образ жизни, значимым элементом которого является физическая культура. В процессе укрепления и сохранения здоровья средствами физической культуры человеку необходимо знать характер и уровень изменений в организме, которые должны произойти под воздействием физических нагрузок. Главным маркером результативности такой деятельности является наступление оздоровительных эффектов, достижение которых невозможно без рационального использования средств физической культуры.

В настоящее время в процессе подготовки будущего врача явно недооценивается значимость грамотности в области физической культуры, особенно в вопросах методики использования средств физической культуры для укрепления здоровья, поддержания высокого уровня физической работоспособности, профилактики заболеваемости и физической реабилитации.

Анкетирование студентов различных курсов медицинского факультета Белгородского государственного университета, показало, что большинство (76,4%) студентов старшекурсников отметили недостаток обязательных занятий физическими упражнениями для поддержания и укрепления своего здоровья, повышения умственной и физической работоспособности.

По мнению студентов, у них проявляется большое психоэмоциональное напряжение в процессе учебной деятельности. Роль занятий физическими упражнениями в снятии этого напряжения признают, только 20,9% опрошенных, а 36,5% респондентов вообще отрицают ее положительное значение.

В режиме дня самостоятельным занятиям физическими упражнениями студенты ежедневно уделяют 10 минут, вместе с тем пассивный отдых у них занимает от 1 до 3 часов в день. Большая часть (60,5%) опрошенных студентов старшекурсников незнакома с рекомендациями по оптимизации двигательного режима. Знание основ личной гигиены в процессе занятий физическими упражнениями отметили 78,7% респондентов. По данным опроса, 19,6% студентов не знакомы с основными принципами закаливания.

Результаты анкетирования показывают, что 59,6% студентов не могут разработать методику самостоятельных занятий физическими упражнениями для себя, а еще большая часть (88,7%) респондентов указывает на отсутствие знаний об особенностях подбора эффективных средств физической культуры для пациентов в зависимости от их заболеваемости.

57,8% опрошенных студентов медицинского факультета хотели бы воспользоваться консультацией инструкторов по физической культуре и спорту по подбору эффективных средств физической культуры с целью профилактики заболеваемости, а 31,3% респондентов – по оптимизации физических нагрузок.

Большинство (84,4%) студентов медицинского факультета понимают благотворное влияние регулярных занятий физической культурой на повышение умственной и физической работоспособности, успеваемости и поддержание жизненного тонуса. К сожалению, такое понимание студентами роли физической культуры больше следует считать декларативным, так как лишь 14,0% студентов-старшекурсников после завершения обязательного курса по физической культуре продолжали заниматься физическими упражнениями для сохранения достигнутого уровня физической работоспособности.

Анализ данных групповых журналов учета показывает различие в посещаемости студентами основного отделения обязательных занятий по физической культуре. Основными причинами (в порядке значимости) негативного отношения предмету «Физическая культура» студентами были указаны:

- отсутствие условий для занятий по интересам;
- не видят взаимосвязи с будущей профессиональной деятельностью;
- занятия направлены в основном на повышение физической подготовленности;
- личная недисциплинированность.

30,1% студентов младших курсов затруднились дать ответ на вопрос: «Что могло бы повысить Ваш интерес к занятиям физической культурой в вузе?». Большинство

(71,7%) опрошенных предложили для повышения интереса к учебному процессу по физическому воспитанию разнообразить содержание занятий, возможность выбора занятий по интересам и спортивным предпочтениям.

К сожалению, студенты младших курсов медицинского факультета понимают роль занятий физической культурой только с позиции своих личных качеств и совсем не отмечают их важность для будущей профессиональной деятельности.

Определяющим мотивом занятий физической культурой у студентов основной медицинской группы является стремление улучшить свою физическую подготовленность и укрепить здоровье (50,8%), возможность приобретения необходимых для жизни и будущей профессиональной деятельности качеств (27,8%), возможность общения и заполнения досуга (15,8%).

Проведенные социологические исследования различного контингента студентов медицинского факультета БелГУ позволили выявить как общие, так и специфические побуждающие мотивы для занятий физической культурой, определить факторы, стимулирующие приобщение студентов к регулярным занятиям физическими упражнениями, изучить причины, затрудняющие формирование потребности в занятиях физической культурой.

Студенты младших курсов наибольшую значимость в формировании интереса к занятиям физической культурой придают таким факторам, как использование тренажерных средств, самостоятельное выполнение домашних заданий, музыкальное сопровождение занятия. У студентов выпускных курсов медицинского факультета наиболее значимыми являются такие факторы, как индивидуализация учебного процесса, способность регулировать психоэмоциональное состояние (рис. 7).

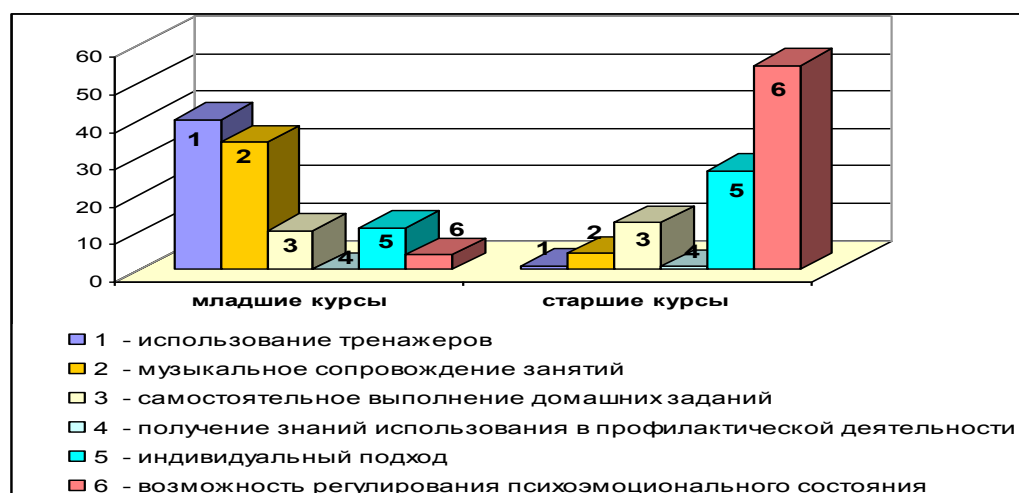


Рис. 7. Наиболее значимые факторы формирования интереса к занятиям физической культурой по мнению студентов медицинского факультета БелГУ, %

Вместе с тем, отчетливо прослеживается отсутствие желания у студентов всех курсов приобрести знания по использованию средств физической культуры для дальнейшей своей профессиональной деятельности. Они полагают, что предмет «Физическая культура» введен в учебный процесс только для повышения их уровня здоровья, физической подготовленности и формирования отдельных навыков здорового образа жизни.

Основные недостатки педагогического процесса по физическому воспитанию сводятся к следующему: физическая подготовка осуществляется без учета индивидуальных особенностей занимающихся; мало уделяется внимания специальной физической подготовке студентов с учетом профиля их будущей специальности; в недостаточной степени прививаются знания и навыки самостоятельных занятий; не формируется потребность в систематических занятиях физическими упражнениями.

Таким образом, с целью повышения качества учебных занятий по физической культуре со студентами медицинских специальностей, необходимо:

- во-первых, внедрять современные оздоровительные технологии, обеспечивающие оптимальную двигательную активность и высокую заинтересованность занимающихся;
- во-вторых, целесообразно формировать знания по использованию средств физической культуры для профилактики различных заболеваний;
- в-третьих, дополнить содержание теоретического, методико-практического и учебно-тренировочного разделов программы с учетом специфики их будущей профессиональной деятельности.

Литература

1. Апанасенко, Г.Л. Медицинская валеология / Г.Л. Апанасенко, Л.А. Попова // Ростов на Дону: Феникс, 2005. – 248 с.
2. Бауэр, В.Г. Социальная значимость физической культуры и спорта в современных условиях развития России / В.Г. Бауэр // Теория и практика физической культуры.- 2004. – №1. С. 50-56.
3. Варенников, Ю.Т. Методы и средства управления физической подготовкой студентов вузов/ Ю.Т. Варенников : автореф. дис. ...канд. пед. наук. – М., 1995. – 24 с.
4. Грузенкин, В.И. Здоровый образ жизни – норма поведения гражданина в обществе / В.И. Грузенкин // Национальная идея – здоровье народа (здоровье, здоровый образ жизни, физическая культура и спорт) : тез.докл.науч.- практич.конф. – Орел – М.: Информ – ВНИИФК,1998. – С.218.
5. Ерофеева, Т.М. Физическая культура в учебном процессе вуза / Т.М. Ерофеева // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – М., 1995. – С. 27-35.
6. Заболотский, И.Б. Физиологические эффекты произвольной задержки дыхания/ И.Б. Заболотский // Физиология человека. – 1990. – № 1. – С. 118 – 126.
7. К здоровой России. Политика укрепления здоровья и профилактики заболеваний : приоритет – основные неинфекционные заболевания. М.: ГНИЦ профилактической медицины, 1994. – 80с.
8. Концепция охраны здоровья здоровых в Российской Федерации: Приказ № 113 от 21.03.2003 г. МХРФ. – М.,2003. – С.7.
9. Купер К. Аэробика для хорошего самочувствия / К.Купер. – М.: Физкультура и спорт, 1989. – 224 с.
10. Купер, К. Новая аэробика 6 систем оздоровительных физ. упражнений для всех возрастов / К. Купер; предисл. К.Коробкова; сокр. пер. с англ. С. Шенкмана. – М.: Физкультура и спорт, 1976. – 124 с.
11. Ланда, Б.Х. Комплексный мониторинг показателей здоровья / Б.Х. Ланда// стандарты и мониторинг в образовании. – 2003. – №4. С.33.
12. Ланда, Б.Х. Методика комплексной оценки физического развития и физической подготовленности / Б.Х. Ланда: учебное пособие. – М.:Советский спорт, 2004 – 192 с.
13. Мандриков, В.Б. Технологии оптимизации здоровья, физического воспитания и образования студентов медицинских вузов: монография / В.Б. Мандриков. – Волгоград : ВГТУ, 2001. – 332 с.
14. Селуянов, В.Н. Технология оздоровительной физической культуры / В.Н. Селуянов. – М.: СпортАкадемПресс, 2001.

ANALYSIS OF RELATION OF ATTENDING PHYSICIANS AND STUDENTS OF MEDICAL SPECIALTIES TO THE PHYSICAL CULTURE AS MEAN OF PROFESSIONAL TRAINING

O.A. BREYKINA

*Belgorod National
Research University*

e-mail: br-63@mail.ru

The article presents survey data among medical students and attending physicians, specialists of general practice about the impact of physical culture to the prevention of disease by means of physical training. Motivational orientation of medical students to acquire knowledge in the subject "Physical Culture" and usage of this knowledge and means of physical culture in creation of healthy lifestyle is described.

Key words: questionnaire, physical self-improvement, physical cultivation, motor activity.

ГАРВАРДСКИЙ СТЕП-ТЕСТ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЮНОШЕЙ 17-18 ЛЕТ

Р.М. ВОРОНИН

*Академия федеральной службы
исполнения наказаний России,
г. Рязань*

e-mail: rtvoronin@mail.ru

В нашем исследовании проведена сравнительная оценка результатов Гарвардского степ-теста у различных групп лиц молодого возраста. Был обследован 201 призывник, 286 студентов, 104 курсанта. Полученные результаты указывают на имеющиеся различия в этих группах.

Ключевые слова: Гарвардский степ-тест, функциональное состояние, призывники, студенты, курсанты.

Вопросы оценки функционального состояния молодых лиц привлекают к себе особое внимание, в том числе и с точки зрения подготовки юношей к военной службе. Имеющиеся сегодня трудности с комплектованием Вооруженных Сил России здоровым контингентом, связаны не только со снижением уровня здоровья допризывной молодежи, но и со сложностью их адаптации к военной службе [9]. Служба в армии предусматривает значительные физические и психологические нагрузки, что требует от призывника наличия существенных физиологических резервов [4, 5].

Общепризнанно, что уровень физической работоспособности является наиболее значимым критерием оценки адаптационных способностей индивидуума [6]. Сердечно-сосудистая система с ее регуляторным аппаратом, также может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций всего организма [1]. Гарвардский степ-тест, достоинством которого является его доступность и методическая простота, широко используется в настоящее время с целью оценки общей физической работоспособности, и соответственно, для изучения адаптационных возможностей [2, 3, 8].

Целью исследования была сравнительная оценка функционального состояния различных групп лиц призывного возраста на основе данных Гарвардского степ-теста.

Материалы и методы. Было обследовано три группы лиц призывного возраста: призывники (юноши, призываемые в Вооруженные Силы РФ) – 201 человек; студенты Рязанского государственного медицинского университета (признанные годными для военной службы, но имеющие отсрочку на период учебы) – 286 человек; курсанты Академии ФСИН России – 104 человека. Возраст всех обследуемых составил 17-18 лет. Основой степ-теста явилось восхождение на скамейку высотой 50 см с частотой 30 циклов в минуту (120 шагов) в течении 5 минут. Определялся индекс Гарвардского степ-теста (ИГСТ) по следующей формуле: $ИГСТ = (t * 100) / (n * 5,5)$, где t – время восхождения в секундах; n – количество ударов пульса за первые 30 секунд второй минуты восстановления. Физическая работоспособность оценивалась как плохая, если ИГСТ был меньше 55, ниже средней 55 – 64, средняя 65 – 79, хорошая 80 – 89 и отличная 90 и более [2, 3].

В ходе исследования регистрировались также систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), определялись расчетные показатели: среднее давление ($СрД = (САД + ДАД) / 2$), пульсовое давление ($ПД = САД - ДАД$), индекс Робинсона ($(САД * ЧСС) / 100$) [7].

Результаты исследования после формирования выборок, заносились в табличный процессор и в дальнейшем оценивались с помощью Microsoft Office Excel 2003 Windows XP, статистического пакета STATISTICA for Windows Ru v 5.5. Статистические показатели оценивались с помощью t-теста, методами дисперсионного



анализа с соответствующими критериями надежности (m – вероятностная ошибка; t – критерий Стьюдента).

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании определялось состояние сердечно-сосудистой системы различных категорий призывников в покое и после физической нагрузки (табл. 1).

Таблица 1

Показатели кровообращения лиц призывного возраста в покое и после физической нагрузки, ($M \pm \sigma$)

		Призывники (1)	Студенты (2)	Pd 1-2	Курсанты (3)	Pd 1-3	Pd 2-3
покой	ПД, мм рт. ст.	44,38 ± 8,83	43,24 ± 7,75	> 0,05	43,53 ± 6,87	> 0,05	> 0,05
	СрД, мм рт. ст.	100,94 ± 4,57	101,08 ± 4,20	> 0,05	99,12 ± 4,60	< 0,05	< 0,01
	Индекс Робинсона, отн. ед.	92,45 ± 8,04	91,24 ± 10,73	> 0,05	90,21 ± 11,74	> 0,05	> 0,05
физическая нагрузка	ПД, мм рт. ст.	93,75 ± 11,41	94,73 ± 11,94	> 0,05	79,90 ± 8,37	< 0,001	< 0,001
	СрД, мм рт. ст.	122,50 ± 6,56	120,88 ± 5,69	< 0,05	118,77 ± 6,34	< 0,001	< 0,05
	Индекс Робинсона, отн. ед.	171,79 ± 18,95	165,34 ± 17,52	< 0,01	153,92 ± 18,81	< 0,001	< 0,001

По данным нашего исследования ЧСС у юношей 17-18-летнего возраста в покое составляло $75,25 \pm 6,97$ уд в мин и не имело статистически значимых различий по категориям. Другие показатели деятельности сердечно-сосудистой системы также не имели различий по группам, за исключением среднего давления ($СрД = (САД + ДАД) / 2$), которое в группе курсантов было статистически значимо ниже, чем в двух других группах. Данную особенность можно объяснить несколько различающимися условиями эксперимента: если для курсантов обследование проходило в привычной обстановке, хорошо знакомыми для них людьми, то призывники обследовались на приемном пункте военного комиссариата, а студенты – на кафедре военной и экстремальной медицины, то есть в последних двух случаях, несмотря на принятые меры для унификации условий эксперимента, возможно, имело место воздействие психологического фактора (синдром «белого халата»), что привело к подъему артериального давления, хотя и не выраженному, но, в условиях массового эксперимента, статистически значимому.

После физической нагрузки были отмечены существенные различия между группами. Так например, определялись статистически значимые различия ($p < 0,001$) по частоте сердечных сокращений между группой призывников (ЧСС $101,50 \pm 9,31$) и двумя остальными группами – студентов (ЧСС $98,23 \pm 8,28$) и курсантов (ЧСС $96,80 \pm 9,18$). Отмечались различия и по расчетным показателям (таблица 1).

Гарвардский степ-тест, в нашем исследовании, выполнили 197 призывников (у 4 человек тест был прекращен досрочно), 279 студентов (тест прекращен у 7 человек), 104 курсанта (с тестом справились все). Индекс Гарвардского степ-теста в группе призывников был равен $54,34 \pm 4,55$ баллам, что характеризует плохую физическую подготовку данной категории призывной молодежи (ниже 55 баллов). В группе студентов этот показатель составил $56,13 \pm 4,71$ баллов, в группе курсантов – $57,14 \pm 5,48$ баллов, что соответствует уровню физической подготовки ниже среднего (55–64 баллов). Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и процедуры проверки Шеффе представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)
и проверки Шеффе для Гарвардского степ-теста
в различных группах призывного контингента**

MSB	315,777	F_{S1}	10,561
MSW	34,949	F_{S2}	15,253
F	9,035	F_{S3}	2,213
F критический	3,011	F_S критический	6,022

Примечание:

F_{S1} – критерий проверки Шеффе для групп призывников и студентов;

F_{S2} – критерий проверки Шеффе для групп призывников и курсантов;

F_{S3} – критерий проверки Шеффе для групп студентов и курсантов.

То есть, по результатам статистического анализа, значимые различия были выявлены между группами призывников и студентов, а также между группами призывников и курсантов. Между группами курсантов и студентов различий выявлено не было.

В нашем исследовании оценивалась структура распределения лиц с различным уровнем физической подготовки в каждой категории призывников (рис. 1).

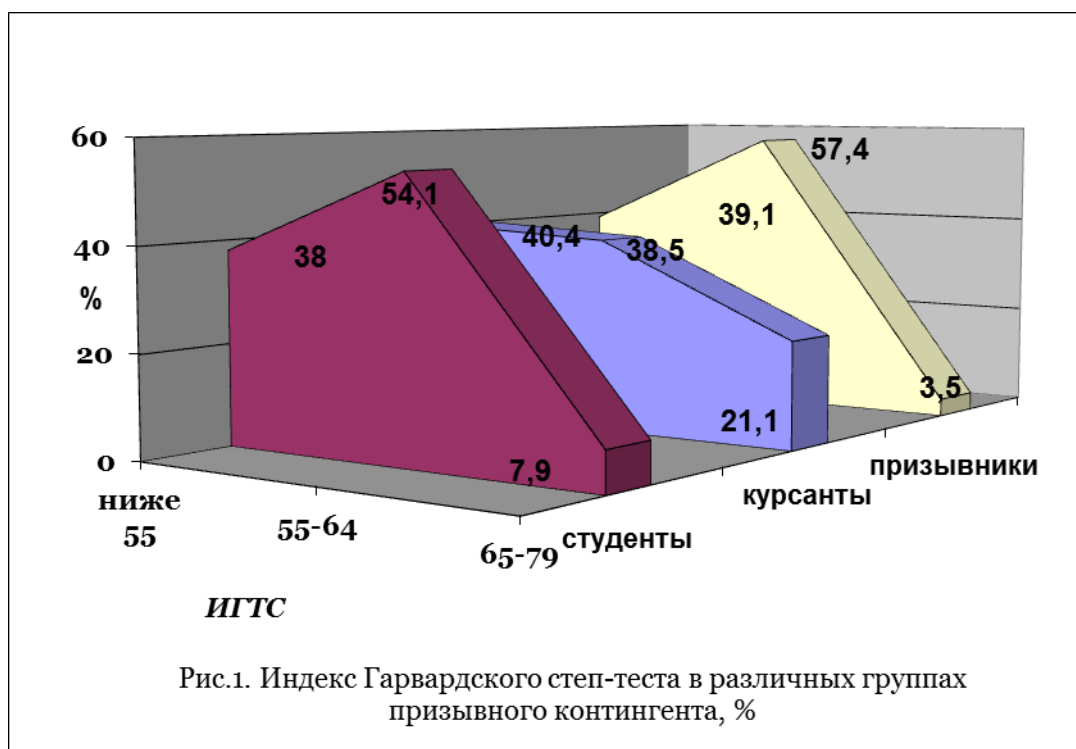


Рис.1. Индекс Гарвардского степ-теста в различных группах призывного контингента, %

Наибольший процент лиц, имеющих средний уровень физической подготовки, был отмечен среди курсантов (21,1% от общего числа обследуемых в данной группе), число таких лиц среди призывников и студентов значительно меньше 3,5% и 7,9%, соответственно. Вместе с тем, число лиц, имеющих плохую физическую подготовку, во всех исследуемых группах примерно одинаково. То есть, распределение лиц различной подготовленности в группах студентов и призывников наиболее схоже, и отличается от группы курсантов. Необходимо также отметить, что в нашем исследовании, при анализе данных Гарвардского степ-теста, лица с хорошей и отличной физической подготовкой (80 баллов и более) полностью отсутствовали. Подобные результаты подтверждают направленность данного теста для оценки физического состояния хорошо подготовленных категорий обследуемых и подтверждаются данными других исследователей, использовавших Гарвардский степ-тест для массовых обследований [8].

Выводы:

1. В состоянии покоя различия между показателями деятельности сердечно-сосудистой системы по группам призывников, студентов и курсантов минимальны и могут быть объяснены условиями проведения эксперимента, после физической нагрузки между обследуемыми группами наблюдаются выраженные статистически значимые различия.

2. Около 40% всех лиц призывного возраста имеют плохой уровень физической подготовки по индексу Гарвардского степ-теста, причем их количество по обследуемым группам примерно одинаково.

3. По индексу Гарвардского степ-теста уровень физического развития ниже среднего выявлен у курсантов и студентов (статистически значимые различия между группами отсутствуют), плохой – в группе призывников (значимо отличается от двух других групп).

Литература

1. Баевский, Р.М. Теоретические и прикладные аспекты оценки и прогнозирования функционального состояния организма при действии факторов длительного космического полета / Р.М. Баевский // Актовая речь на заседании ученого совета ГНЦ РФ. – М.: ИМБП РАН, 2005. – 20 с.

2. Белоус, В.А. Организация научных исследований по физической культуре в вузе: учебно-методическое пособие / В.А. Белоус, В.А. Щеголев, Ю.Н. Щедрин. – СПб: СПбГУИТМО, 2005. – 72 с.

3. Карпман, В.Л. Тестирование в спортивной медицине / В.Л. Карпман, З.Б. Белоцерковский, И. А. Гудков. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 208 с.

4. Коваль, А.М. Современные подходы к оценке функционального состояния военнослужащих и к коррекции его нарушений / А.М. Коваль, В.Н. Михайлин // Военн. – мед. журн. – 2003. – № 4. – С. 33-36.

5. Махнев, М.В. Медико-социальные аспекты адаптации военнослужащих / М.В. Махнев, А.В. Махнев // Военн. – мед. журн. – 2000. – № 9. – С. 57-64.

6. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. – М.: Медицина, 1993. – 331 с.

7. Методы исследования в физиологии военного труда / под ред. В. С. Новикова. – М.: Воениздат, 1993. – 238 с.

8. Обоснование тестов и критериев профессионально-прикладной физической и психической подготовленности пожарных-газодымозащитников: автореф. дис. канд. пед. наук: 13.00.04 / Е.Е. Соколов; Росс. гос. социальн. ун-т. – М., 2006. – 28 с.

9. Шуркин, Д.А. Медико-социальные проблемы состояния здоровья и разработка системы мероприятий по адаптации призывников и вновь прибывшего пополнения к военной службе: дис... канд. медицин. наук / Д.А. Шуркин; Нижегород. гос. мед. акад. – Н. Новгород, 2003. – 137 с.

THE HARWARD STEP-TEST IN THE ESTIMATION OF THE FUNCTIONAL CONDITION OF YOUNG MEN OF 17-18 YEARS

R.M. VORONIN

*Academy of Federal Service of Execution Punishments,
Ryazan, Russia,*

e-mail: rmvoronin@mail.ru

In our research the comparative estimation of results of the Harward step-test at different groups of persons of young age is spent. 201 recruit, 286 students, 104 cadets have been surveyed. The received results specify distinctions in these groups.

Keywords: the Harward step-test, functional condition, recruits, students, cadets.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ В ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И ДИНАМИКА МАССЫ ТЕЛА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕВОЧЕК

Е.Д. БЕРЕСТЕНКО

Тульский государственный педагогический университет им. Л. Н. Толстого

e-mail: elena-ber@mail.ru

В статье анализируются показатели массы тела новорожденных девочек, рожденных в различных по экологическим условиям районах Тульской области. Представлена динамика этих показателей с интервалом 20 лет. Получены данные, которые могут быть использованы при организации профилактической работы среди населения в разных по экологическим условиям регионах.

Ключевые слова: масса тела, новорожденные, экологические условия.

Введение. Переход на рыночные отношения и проведение реформ в России в 90-е годы обострили, прежде всего, социальные вопросы, которые привели к снижению качества жизни населения во многих регионах страны. На этом фоне проявились демографические проблемы, среди которых на первом месте стоит низкий уровень рождаемости в сочетании с высокой смертностью. Условия жизни, и, в первую очередь, питание людей значительно ухудшились.

Для беременных женщин последствия такого белкового дефицита особенно неблагоприятны, ведь здоровье подрастающего поколения закладывается с молодых лет, а точнее – «с пеленок». По состоянию здоровья новорожденных можно оценить устойчивость популяции к неблагоприятным воздействиям внешней среды в дальнейшем, ведь подавляющее большинство заболеваний в раннем неонатальном периоде и течение болезни в старшем возрасте представляют собою пролонгированную патологию эмбриона и плода [5]. Новорожденные, длина и масса тела которых существенно отличаются от средних для группы значений, подвержены большому риску развития заболеваний и смерти по сравнению с теми, чьи показатели близки к средним величинам. Существует связь между массой тела при рождении и артериальным давлением детей и взрослых, между массой тела при рождении и состоянием центральной нервной и эндокринной систем, особенностями внешнего дыхания, зрения и слуха [6]. В возрасте 7 лет для детей, родившихся с низкой массой тела, характерна более высокая заболеваемость (анемия, нервно-психические расстройства) и более низкий уровень адаптации, в том числе к образовательной деятельности. В то же время для детей, родившихся с высокой массой тела, характерна более высокая заболеваемость органов дыхания [7].

Экологическая ситуация в Тульской области дает возможность отнести ее к территориям с высоким уровнем антропогенного загрязнения, не имеющим статуса территории чрезвычайной экологической ситуации [4]. По ландшафтным характеристикам, загрязнению выбросами промышленных предприятий и радионуклеидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС регион можно условно разделить на экологически более благоприятную северо-западную часть и антропогенно загрязненную юго-восточную. Питание населения Тульской области характеризуется снижением потребления основных групп продуктов относительно рекомендуемых норм, за исключением сахара, хлеба, картофеля; неполноценностью рациона по содержанию важных микроэлементов (железо, фтор, йод, селен).

Целью данного исследования является изучение динамики массы тела новорожденных девочек с учетом места их рождения и места постоянного проживания их матерей в разных по эколого-ландшафтным условиям районах Тульской области. Для достижения этой цели проводилась оценка распределения данного показателя по методу центильных интервалов у детей с интервалом рождения в 18-20 лет, а также у

новорожденных девочек и девушек, рожденных и выросших на территории данного региона.

Методы. Нами было проанализированы показатели массы тела новорожденных девочек, появившихся на свет на территории Тульской области. Данные о детях 1988-1990 гг. рождения были получены при выкопировке показателей из амбулаторных карточек девушек-студенток 1 курса Тульского государственного педагогического университета, рожденных и до поступления в ВУЗ постоянно проживавших на территории данного региона. Данные о новорожденных 2008-2010 гг. рождения взяты из индивидуальных карт беременных и родильниц, постоянно проживавших и родивших детей на территории Тульской области. Всего было проанализировано 540 амбулаторных карт девушек-студенток и 429 индивидуальных карт беременных и родильниц. Из выборки были исключены карты беременных и родильниц со сроком гестации менее 37 недель.

Одновременно были сделаны замеры массы тела 373 студенток 17 лет и проведено анкетирование девушек с целью определения уровня дохода на члена семьи.

Оценка массы тела новорожденных девочек и девушек проводилась по методу центильных интервалов. Этот метод считается объективным и распространен при массовых исследованиях. Использовались перцентильные таблицы физического развития [1].

По месту постоянного проживания женщин-матерей и девушек были сформированы 3 группы – северо-западная (С-З), юго-восточная (Ю-В) и областной центр – Тула – (Т). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Масса тела ребенка при рождении свидетельствует о развитии костно-мышечного аппарата и подкожно-жировой клетчатки. Этот показатель является довольно лабильным, он сравнительно быстро реагирует и изменяется под влиянием самых различных причин. У доношенных новорожденных масса тела колеблется от 2600 до 4000 г и в среднем равна 3-3,5 кг, адаптивным же считается показатель 3250-3650 граммов. При отставании только массы тела от гестационного возраста плода неблагоприятные факторы, как правило, действуют в последнем триместре беременности. При отставании в массе и длине тела – неблагоприятные условия существования плода наблюдаются в конце первого и начале второго триместра беременности [2].

Таблица 1

Сравнительные показатели массы тела новорожденных девочек и девушек в зависимости от места рождения и постоянного проживания.

Территория области.	Новорожденные 2008-2010 гг. (г)	Новорожденные 1988-1990 гг. (г)	Девушки 17 лет 1988-1990 гг. (кг)
С-З	3504,19±320,65	3341,25±312,52	59,16±7,29
Тула	3396,47±355,32	3356,34±372,97	57,24±6,11
Ю-В	3350,03±453,74	3343,81±454,57	57,82±7,72

При сравнении средних показателей массы тела новорожденных девочек, рожденных в 1988-1990 гг. и в 2008-2010 гг., достоверной разницы в показателях не выявлено (таб. 1). В 90-е годы отмечалась тенденция к большей массе тела у девочек, рожденных на северо-западе области, у них же вариативность этого признака была меньше, чем у тулячек и девочек экозоны «Ю-В». Спустя 20 лет меньшая вариативность показателя в экозоне «С-З» сохраняется, однако массы новорожденных во всех трех экозонах практически равны. Тенденция к большей массе тела прослеживается девушек из северо-западных районов области, повзрослевших на 17 лет, однако вариативность показателя в этой возрастной группе меньше всего у жительниц областного центра. Что касается юго-востока области, то во всех трех анализируемых группах разброс показателей был постоянно наибольшим по сравнению с другими экозонами.

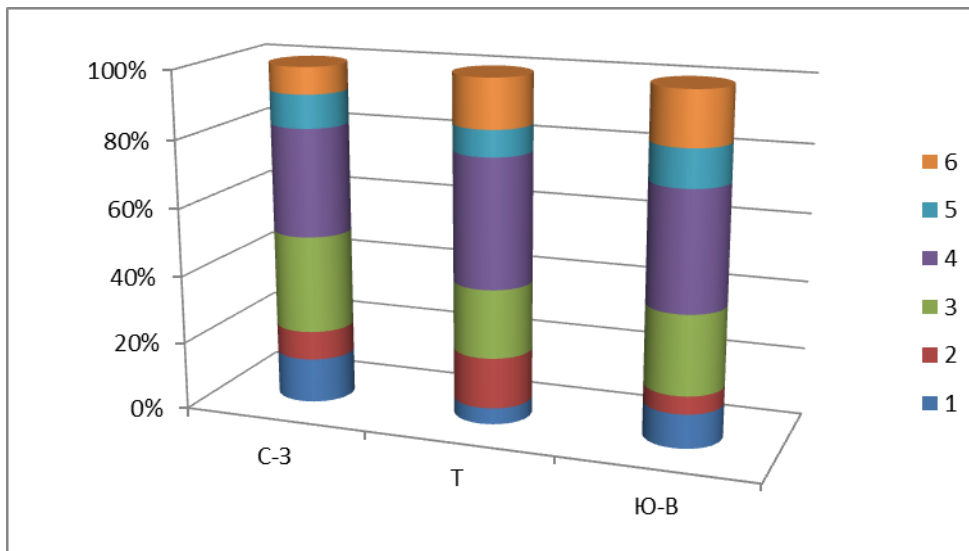


Рис. 1. Распределение длины тела новорожденных девочек (1988-1990 гг.) по центильным интервалам в зависимости от места рождения (в % от общего количества)

При детальном анализе распределения показателей с применением метода центильных интервалов можно выявить следующие закономерности. У новорожденных, появившихся на свет в конце 80 годов в областном центре и на северо-западе области, большая часть девочек имеют массу тела, попадающую в 3 и 4 центильный коридоры. В тоже время у девочек, рожденных в районах области, где в эти годы ситуация была менее благоприятная по сравнению с областным центром, отмечено относительное увеличение количества детей, чей вес попадал в крайние центильные интервалы (рис. 1).

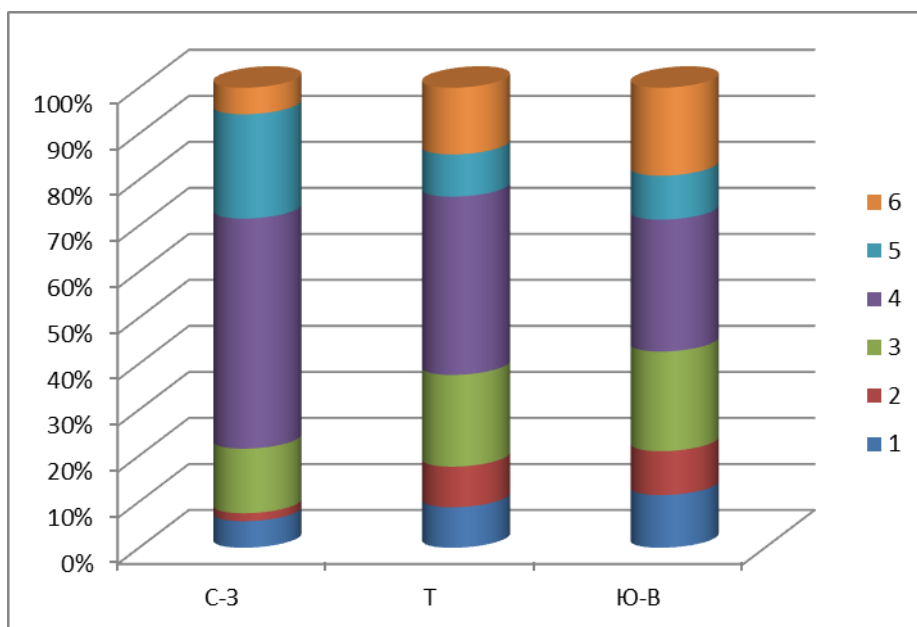


Рис. 2. Распределение массы тела новорожденных девочек (2008-2010 гг.) по центильным интервалам в зависимости от места рождения (в % от общего количества)

Эта тенденция сохраняется у девочек, появившихся на свет в экологически неблагоприятной экозоне «Ю-В» спустя 20 лет. Среди новорожденных обнаруживается увеличение количества детей, чью массу тела можно охарактеризовать как очень низкую или очень высокую (1 и 6 интервалы). В 2008-2010

гг. среди родившихся в Туле девочек так же, как и 20 лет назад, отмечается увеличение количества новорожденных, чья масса тела попадает в 6 центильный интервал.

Распределение показателей массы тела у новорожденных северо-запада области носит синусоидальный характер. В этой же экозоне выявлено наибольшее количество новорожденных, чья масса тела попадала в 3 и 4 центильные интервалы. Как и 20 лет назад, минимальное количество детей с такими показателями массы тела появилось на свет на юго-востоке области (рис. 2).

При анализе распределения показателей массы тела 17-летних девушек обращает на себя внимание смещение показателей в сторону меньших значений во всех трех экозонах, причем у всех студенток регистрируется увеличение показателей, попадающих во второй центильный коридор (низкий вес). Это явление в меньшей степени наблюдается у девушек, проживающих на северо-западе области, значительнее – у тулячек и студенток из юго-восточных районов. Наибольшее количество девушек, чья масса тела попадает в 3 и 4 центильные коридоры (нормальный вес), регистрируется в областном центре, меньше всего – на юго-востоке области, а девушек, чей вес попадает в категорию «очень низкий» и «низкий» больше всего в экозоне «Ю-В» (рис. 3).

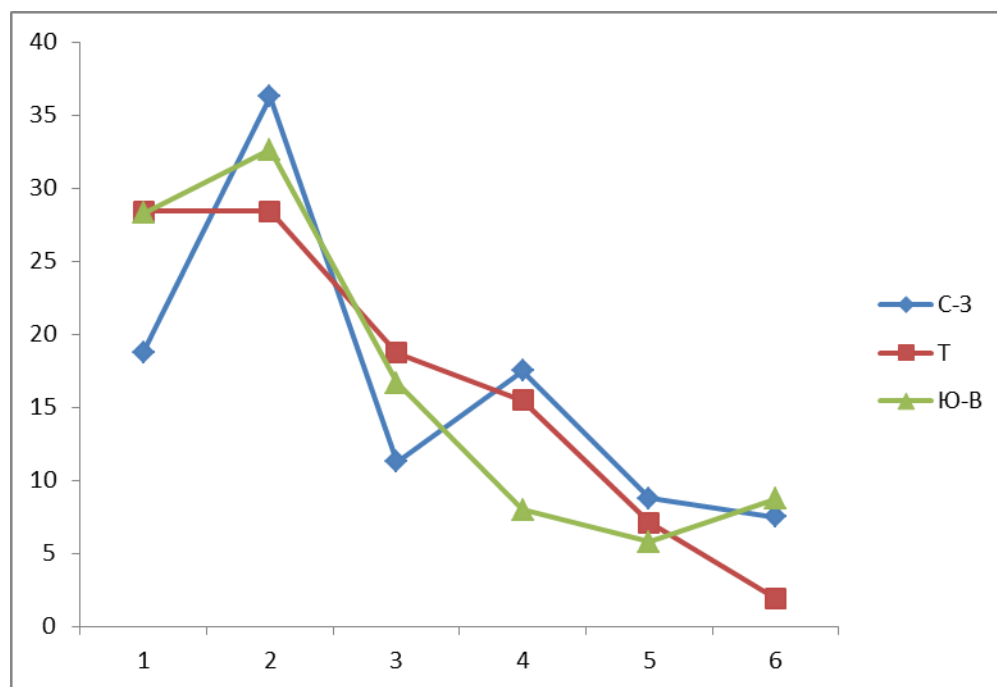


Рис. 3. Распределение массы тела девушек 17 лет по центильным интервалам в зависимости от места рождения (в % от общего количества)

Одной из причин, позволяющих объяснить такую ситуацию, является, по всей вероятности то, что материальный достаток семей студенток различается, и довольно значительно. На северо-западе области и в областном центре сконцентрировано большое количество промышленных предприятий, тогда как юго-восток области является аграрным. По данным опроса, доход свыше 10 000 рублей на члена семьи имеет 49,61% семей студенток, проживающих в экозоне «С-3» и 64,08% семей тулячек. В тоже время среди жительниц юго-востока области семей с таким уровнем дохода всего 28,75%, у 29,42% девушек данного региона на члена семьи приходится менее 5 000 рублей.

Выводы. Таким образом, при сравнении распределения показателей массы тела у новорожденных, появившихся на свет в 90-е годы и в настоящий период, можно отметить, что характер его остается относительно стабильным. На северо-западе области с интервалом в 20 лет регистрируется тенденция к увеличению количества маловесных детей, несколько увеличилось число девочек с нормальной массой тела. В экозоне «Ю-В» с интервалом 20 лет отмечается увеличение количества детей, чью



массу тела можно охарактеризовать «очень низкая» и «очень высокая». В Туле, по данным двух выборок, отмечено увеличение количества новорожденных девочек, чья масса тела попадает в 6 центильный коридор.

В то же время, несмотря на разные исходные уровни распределения массы тела при рождении, у девушек 17 лет из различных по эколого-ландшафтными характеристикам территорий распределение показателей массы тела обнаруживает большое сходство. Во всех трех экозонах регистрируется увеличение количества лиц с малым весом, причем наиболее выражена эта тенденция на аграрном юго-востоке области, который отличает меньший уровень дохода по сравнению с промышленно развитыми северо-западом области и областным центром. В старшем возрасте на массу тела, как наиболее динамичный и зависящий от внешних причин показатель, действует много факторов, в первую очередь характер и качество питания, что напрямую зависит от материального достатка.

Рассматривая динамику массы тела новорожденных девочек, можно предположить, что на данный показатель оказывают влияние не только характер питания беременной женщины, но и санитарно-гигиенические и природно-климатические факторы, более сознательное планирование беременности и регулярность медицинского наблюдения. С учетом похожего характера распределения этого показателя в каждой из трех рассматриваемых экозон, эти факторы за истекший период изменились незначительно. При наблюдении за беременными женщинами экологические особенности местности должны учитываться при проведении лечебных и профилактических мероприятий.

Литература

1. Блог педиатра. Заметки детского врача. [Электронный ресурс]. URL www.blogpediatra.ru/2009/10/ocenka-razvitiya-rebenka-po-centilnym-tablicam, дата обращения 1 февраля 2011 г.
2. Дьяченко, В.Г. Руководство по социальной педиатрии / В.Г. Дьяченко, М.Ф. Рзынкина, Л. В. Солохина, 2010 [Электронный ресурс]. URL www.medlinks.ru, дата обращения 1 февраля 2011 г.
3. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – «Фолиант». – М.:, 2000. – 542 с.
4. Ревич Б. А. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России / под ред. В.М. Захарова. – М.:Акрополь, Общественная палата РФ, 2007. – 192 с.
5. Сизова, О.Г. Прогностическая ценность определения перинатальных факторов риска у новорожденных /О.Г. Сизова, Л.Л. Рысева// Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 2. – С.64-65.
6. Тулякова, О.В. Влияние патологии массы тела при рождении на особенности физического развития и заболеваемости детей в первые семь лет жизни / О.В. Тулякова, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин // Медицинский альманах. -2008. – № 4. –С. 153-157.
7. Филиппов, Е.С. Современные представления о задержке внутриутробного развития плода /Е.С. Филиппов, Н.А. Перфильева// Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 9-13.

ENVIRONMENTAL CONDITIONS IN TULA REGION AND DYNAMICS OF BODY MASS OF NEWBORN GIRLS

E.D.BERESTENKO

*Tula State Pedagogical University
named after L.N. Tolstoy*

e-mail: elena-ber@mail.ru

In this article the performance of body weight of newborn girls in Tula region is analyzed. The dynamics of these parameters is represented with an interval of 20 years. The obtained data can be used in the organization of preventive work among the population in the regions with different environmental conditions.

Key words: body weight, newborn, environmental conditions.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

М.А. СТЕПЧУК
Т.М. ПИНКУС
Е.М. ГОСПОДЫНЬКО

Медицинский информационно-аналитический центр

e-mail: m.stepchuk@km.ru

В статье авторы осветили направления дальнейшего развития первичной медико-санитарной помощи и в первую очередь участковой службы. Показали необходимость перехода на три уровня её оказания: оздоровительно-профилактический (первичная); парагоспитальный (патронажная) и госпитальный. При этом активизируется профилактическая работа участковой службы, развивается патронажная работа и предусматривается повышение квалификации и рациональное использование в этой работе фельдшеров, участковых и патронажных медицинских сестёр.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь.

Приоритетным направлением реализации программы модернизации здравоохранения Белгородской области является развитие участковой службы, как основного элемента предоставления ПМСП населению. Ориентация здравоохранения в предыдущие годы на развитие стационарной медицинской помощи привела к недофинансированию ПМСП, недостаточной обеспеченности участковыми врачами, низкой оснащённости поликлиник диагностическим оборудованием, не позволяющей оказывать качественную медицинскую помощь. В результате рост хронических и запущенных заболеваний, что приводит к высокому уровню госпитализации, вызовов скорой медицинской помощи и смертности населения.

В связи с этим в области к приоритетному направлению реализации национального проекта «Здоровье» отнесли развитие ПМСП, в соответствии с которым разработаны и проводятся мероприятия по всем направлениям проекта. В 2008-2009 годах добавлены мероприятия, направленные на снижение смертности населения от управляемых причин и сохранение трудоспособного населения области. Эти меры призваны повлиять на своевременное выявление и предупреждение многих заболеваний, продление активной жизни.

Одним из приоритетных направлений дальнейшего совершенствования ПМСП является её развитие по принципу ОВП и в первую очередь в сельской местности. Этим предполагается увеличить доступность медицинской помощи, значительно повысить качество её оказания. (Хотя ВОЗ в резолюции №3230 признала, что организация ПМСП и институт участкового врача-терапевта советского здравоохранения более прогрессивные, эффективные и экономичны, чем организация медицинской помощи по принципу «семейного врача»). Однако участковый терапевт по-прежнему является ключевым звеном оказания ПМСП. Число ВОП в Белгородской области составляет 28,1% от числа врачей первичного звена здравоохранения и 4,8% от числа всех врачей (РФ – всего 8,5% и менее 1%, соответственно). По состоянию на 01.01.2011 г. в области работало 262 ВОП. Большинство врачей первичного звена в области – женщины, но среди ВОП мужчин больше (29,4%), чем среди других категорий участковых врачей (около 10%). Обращает на себя внимание тот факт, что 27,5% ВОП – это люди пенсионного возраста, моложе 30 лет – только 3,3% (таблица). С 2005 по 2010 год было подготовлено 364 ВОП. По состоянию на 1 января 2011 г. 102 (28,0%) ВОП не работают по специальности (руководители учреждений, заведующие отделениями, участковые терапевты и педиатры, врачи СМП, и др.), 16 – находятся в декретном отпуске.

Сравнительный анализ работы ВОП в сельской местности и городской поликлинике показал, что ВОП в городской поликлинике взрослых больных по разрешённым специальностям детей не принимает, у них значительно ниже основные показатели работы. Кроме того, для работы ВОП создаются лучшие условия, чем в участкового терапевта и педиатра. Это подтверждает рациональность дальнейшего развития ОВП в сельской местности.



Таблица

Распределение ВОП по возрасту и полу

Возраст	Всего, абс. / в %	В т.ч.: мужчины	женщины
Всего ВОП	262	77	185
В т.ч.: пенсион-й возраст	72 / 27,5	39	33
до 30 лет	9 / 3,4	-	9

С целью дальнейшего развития ПМСП необходимо приводить к стандарту и оснащать современным оборудованием рабочие и места участковых терапевтов, педиатров, при том в первую очередь в сельской местности. Чтобы население имело возможность обследоваться, лечиться и восстанавливать здоровье в своем сельском учреждении здравоохранения. А с целью дальнейшего повышения доступности и КМП необходимо проводить дальнейшее разукрупнение участков и 100% укомплектование их квалифицированными врачами.

В рамках доступности и качества ПМСП предлагается переход на три уровня её оказания: оздоровительно-профилактическая (первичная); паракоспитальная (патронажная) и госпитальная помощь. В этой модели ПМСП будет включать в себя три этапа: первичную медицинскую, доврачебную и первую врачебную помощь. Поэтому уже сегодня необходимо создать условия для профилактического обслуживания преимущественно здоровых людей, а так же лиц с хроническими заболеваниями вне стадии обострения. В этой связи участковая служба должна проводить: активную пропаганду здорового образа жизни, консультировать по всем вопросам, связанным с проблемами здоровья членов семьи; диспансерное наблюдение за лицами, относящимися к «группам риска» с учётом скрининговых обследований и хроническими больными; лечение легких заболеваний и функциональных расстройств, лёгких обострений хронических заболеваний у пациентов, не требующих постоянного патронажа. Таким образом, основой работой участкового терапевта, педиатра и ВОП должна стать профилактическая, а не лечебная работа.

В области практически отсутствует патронажная служба. Патронаж детей до года жизни организован несколько лучше, посещение детей других возрастов – в основном за счёт пассивных вызовов и посещений по поводу организации прививочной работы (прививки – один из основных критериев оценки работы педиатрической службы). Патронаж взрослого населения осуществляется участковой службой спорадически и в небольших объёмах. По мнению авторов, патронажная медицинская помощь должна включать: временное медицинское обслуживание впервые заболевших, оказание помощи при неотложных состояниях, обслуживание больных, имеющих хроническое заболевание в стадии обострения. Она должна предусматривать: разовый патронаж и оказание неотложной помощи; краткосрочную госпитализацию пациентов в стационар интенсивного лечения; регулярный патронаж в условиях «стационар на дому». При этом патронажные бригады должны быть оснащены мобильным диагностическим оборудованием, необходимыми лекарственными препаратами, операционным инструментарием и перевязочным материалом. Это позволит переводить стационарных больных на долечивание в «стационар на дому» и осуществлять все необходимые процедуры медицинскими работниками патронажной службы и снизить объём дорогостоящей стационарной помощи.

Одним из важных вопросов развития ПМСП является повышение квалификации и рациональное использование фельдшеров, участковых и патронажных медицинских сестёр. Пропаганда здорового образа жизни на участке, активное выявление лиц с факторами риска, постоянное наблюдение за хроническими больными, в том числе с нестабильным течением заболевания, обучение пациентов самоконтролю за своим состоянием и в школе здоровья, проведение прививок – все это входит в обязанности средних медицинских работников участковой службы, должно выполняться и стимулироваться доплатами за достигнутые результаты. Они могут и должны развивать положительную мотивацию населения на здоровый образ жизни и прививать навыки сохранения и укрепления здоровья. Профилактическая

работа должна сосредоточиться на патологии, вызывающей наибольшие социально-экономические потери в области. К ним можно отнести сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз), диабет II типа, онкологические болезни, дегенеративные заболевания позвоночника, крупных суставов и др. Возродить работу кабинетов доврачебной медицинской помощи. Привести в соответствие стандарту оснащение отделений (кабинетов) по восстановительному лечению и реабилитации, укомплектовать их подготовленными специалистами реабилитационной службы с целью удовлетворения населения квалифицированным восстановительным лечением и реабилитацией.

Таким образом, для дальнейшего развития ПМСП в первую очередь в сельской местности, необходимо определить реальную потребность в создании центров ОВП и ВОП в разных районах области в зависимости от численности сельского населения и отдалённости поселений от ЦРБ. Повысить качество учёбы ВОП, участковых терапевтов и педиатров, средних медицинских работников первичного звена с целью приобретения не только теоретических знаний, но и практических навыков в соответствии с новыми задачами. Оказание амбулаторной помощи и её оплату осуществлять в соответствии МЭС по законченному случаю. Также по законченному случаю вести учёт работы врачей первичного звена. Перейти на одноканальное финансирование медицинской помощи на основе подушевого финансирования за прикрепленное население по принципу частичного фондодержания с оплатой по всем статьям расходов ЛПУ и стимулированием работы ВОП, участковых врачей и средних медицинских работников за качественные показатели работы и улучшение здоровья прикреплённого населения. Система фондодержания должна стимулировать врачей поликлиники на предоставление услуг, которые в настоящее время оказываются в других учреждениях, прежде всего в стационарах. На этой основе можно значительно сократить объём необоснованных обследований, госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи и др. Необходимо обеспечить активное и рациональное использование фельдшеров, участковых и патронажных медицинских сестёр для оказания качественной доврачебной помощи, профилактической и патронажной работы на участке. С целью снижения нагрузки на участковых врачей и врачей-специалистов возродить работу кабинетов доврачебной медицинской помощи. Привести в соответствие стандарту оснащение отделений (кабинетов) по восстановительному лечению и реабилитации, укомплектовать их подготовленными специалистами реабилитационной службы с целью удовлетворения населения квалифицированным восстановительным лечением и реабилитацией.

От реализации данных мероприятий по развитию ПМСП в регионе мы ожидаем в перспективе: снижение показателей общей смертности и инвалидности населения области за счёт повышения доступности и качества медицинской помощи; улучшение качества жизни больных; удовлетворение потребности населения в бесплатной и качественной медицинской помощи в рамках муниципальных заданий; внедрение эффективных медицинских технологий и приближение здравоохранения региона к современным стандартам оказания медицинской помощи населению; снижение экономических потерь за счёт восстановления трудовых ресурсов, уменьшения финансовых затрат на выплаты пенсий по инвалидности и пособий по временной нетрудоспособности.

Литература

1. Комаров, Ю.М. Первичная медико-санитарная помощь, какой она должна быть? / Ю.М. Комаров // Здравоохранение. — 2008. № 5. — С. 19-28.
2. Лазаренко, А.И. Врачи общей практики в системе первичной медицинской помощи Франции / А.И. Лазаренко, Н.М. Заика // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2008. — № 2. — С. 53-55.
3. Лычев, В.Г. Контроль деятельности участкового врача-терапевта — путь повышения эффективности первичной медико-санитарной помощи / В.Г. Лычев, Т.Г. Карманова // Здравоохранение Рос. Федерации. 2008. — № 5. — С. 17-20.
4. Матвеев, Э.Н. Предпосылки и пути комплексной реструктуризации сети учреждений здравоохранения на региональном уровне / Э.Н. Матвеев, С.А. Леонов, И.М. Сон // Социал. аспекты здоровья населения. — 2008. — № 1. — С.34-38.



5. Овчаров, В.К. Количественная оценка влияния амбулаторно-поликлинической службы на уровень смертности /В.К. Овчаров, Е.П. Кокорина, А.Г. Роговина// Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005. – № 5. – С. 6-10.

6. Первичная медико-санитарная помощь: сегодня актуальнее, чем когда-либо. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Женева: ВОЗ, 2008.

7. Степчук, М.А. Оценка доступности медицинской помощи на разных уровнях её оказания / Т.М. Пинкус, С.В. Абрамова, Д.П.Боженко // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 16 (111), Выпуск 16. – С.182-189.

THE FUTURE DIRECTION OF PRIMARY HEALTH CARE

M.A. STEPCHUK
T.M. PINKUS
E.M. GOSPODYNKO

*Medical information-analytical
center, Belgorod*

e-mail: m.stepchuk@km.ru

In the article, the authors highlighted areas of further development of primary health care in the first place by out-patient service. Necessity of three levels of health care service was showed: a health-preventive (primary); parahospital (patronage) and the hospital. These measures activate the preventive work of the district service, develop and provide of patronage skills rational use in this work of medical assistants, district and patronage nurses.

Key words: primary health care.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-77; 616-002.1

ИЗУЧЕНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ СЕТЧАТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ С НАНОРАЗМЕРНЫМ АЛМАЗОПОДОБНЫМ УГЛЕРОДНЫМ ПОКРЫТИЕМ ДЛЯ ПЛАСТИКИ ДЕФЕКТОВ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

И.П. ПАРФЕНОВ
А.А. ДОЛЖИКОВ
Л.Я. ЯРОШ
А.Я. КОЛПАКОВ
А.В. СОЛОШЕНКО
Е.П. БИТЕНСКАЯ
Д.В. ГЕРАСИМЕНКО
А.С. МОЛЧАНОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: parfenovbokb@mail.ru

Впервые представлены результаты исследований тканевой реакции при имплантации синтетических полимерных эндопротезов для пластики дефектов брюшной стенки, поверхность которых модифицирована наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием.

Полученные данные свидетельствуют, что имплантаты с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием, в сопоставлении с аналогичным полимерным материалом без покрытия, обладают большей биосовместимостью и лучшей биоинтеграцией в окружающую соединительную ткань в процессе инкапсуляции в отдаленные сроки.

Ключевые слова: биосовместимость, протез, углеродное покрытие.

Введение. Разработки медицинских изделий с улучшенными био- и гемосовместимыми свойствами ведутся в настоящее время по двум основным направлениям: создание новых и модифицирование уже существующих материалов и изделий [3]. Одним из перспективных путей улучшения биологических свойств медицинских изделий является модифицирование их поверхности различными физико-химическими методами (импульсно-плазменное осаждение, плазмохимическое и ВУФ-излучение, синхротронное излучение, травление, ионная бомбардировка и др.), а также формирование покрытий, обладающих необходимыми свойствами [1, 2, 4, 5, 6].

Интересным с этой точки зрения и перспективным, нам представляется наноразмерное алмазоподобное углеродное покрытие, разработанное в НИЛ «Проблем и разработки и внедрения ионно-плазменных технологий» (рук. – Колпаков А.Я.) Национального исследовательского университета «Белгородский государственный университет». Оно обладает следующими характеристиками: химическая и биологическая инертность, химическая стойкость в кислотах и щелочах, отсутствие токсических реакций, отсутствие влияния на химический состав и pH тканевой и клеточной жидкости, возможность достижения сплошности покрытия при толщинах порядка десятка-сотен нм, температура формирования покрытия не выше 50 °С, что не приводит к деградации свойств полимерного материала протеза, высокие адгезионные свойства к полимерной основе, отсутствие изменений рельефа поверхности после нанесения покрытия и др.

В этой связи нам представляется, что экспериментальное и клиническое изучение закономерностей формирования ответной реакции тканей и морфофункциональных изменений передней стенки живота при имплантации синтетических полимерных эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием, является актуальным и своевременным исследованием не только для хирургии, патологической физиологии и морфологии, но и нанотехнологий.

Целью настоящего исследования явилось – экспериментальное изучение закономерностей формирования ответной реакции тканей при имплантации синтетических полимерных эндопротезов для пластики передней брюшной стенки с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 120 лабораторных крысах линии Vistar, массой 180–200 г., прошедших карантинный режим вивария ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ.

Изготовление экспериментальных образцов эндопротезов проводилось в НИЛ «Проблем разработки и внедрения ионно-плазменных технологий» Национального исследовательского университета «Белгородский государственный университет». С этой целью на полипропиленовые сетки «Эсфил легкий» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург) было нанесено наноразмерное алмазоподобное углеродное покрытие (импульсное вакуумно-дуговое распыление графитового катода, толщина покрытия $p \sim 70$ nm).

Экспериментальные образцы эндопротезов (1,5×1,5 см) в стерильных условиях помещали подкожно без дополнительной фиксации. В качестве контроля использовали полипропиленовый сетчатый протез «Эсфил легкий» без покрытия. Животных выводили из эксперимента на 7-е, 21-е и 180-е сутки. Участки брюшной стенки с имплантатами фиксировали иммерсионным способом в 10% растворе формалина. Материал для гистологического исследования вырезали вертикально через все слои вместе с имплантатами и заливали в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 5 мкм, также изготовленные перпендикулярно поверхности брюшной стенки через все ее слои, окрашивали гематоксилином и эозином.

Гистологические препараты сканировали с помощью системы для сканирования, архивирования и анализа изображений «Mirax Desk» (Carl Zeiss). Анализ микроскопических картин и морфометрию проводили на сканированных микропрепаратах с помощью программы «Pannogamic Viewer 1.14». Средствами этой же программы, а также с помощью программы захвата изображений «Fast Stone Capture», производили микрофотографирование.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 SP-3. Для обработки полученных данных использовали методы дескриптивной статистики и критерии оценки достоверности межгрупповых различий. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и обсуждение. Первоначально мы оценили характер тканевой реакции при имплантации сетчатого протеза «Эсфил легкий». На 7-е сутки эксперимента вокруг имплантата определялась выраженная воспалительная реакция и формирование грануляционной ткани (рис. 1). Циркулярно вокруг элементов имплантатов формировалась зона клеточного инфильтрата шириной 150–200 мкм с нечеткими границами. В составе инфильтрата преобладали полиморфноядерные лейкоциты (45–60%), клетки типа малых лимфоцитов составляли 20–25%, в таком же количестве содержались гистиоцитарные элементы. Во внутренних слоях инфильтрата находились гигантские многоядерные клетки инородных тел в количестве от 1 до 4-х по периметру одного среза участка имплантата. Немногочисленные клетки типа молодых фибробластов обнаруживались в наружной зоне инфильтрата. Капилляры в зоне инфильтрата были распределены равномерно, расположены преимущественно концентрически вокруг сетчатых структур имплантата. За пределами зоны инфильтрата соединительная ткань отечного вида, с обычным кровенаполнением сосудов.

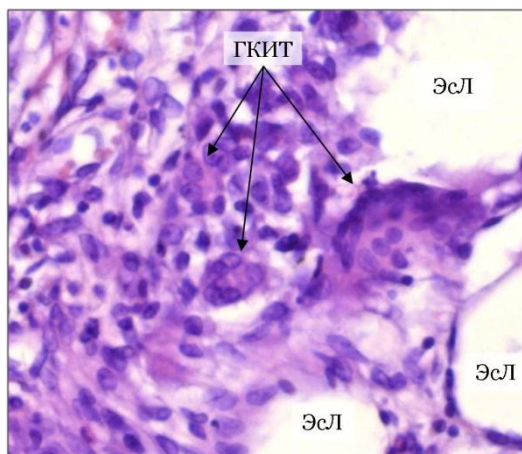


Рис. 1. Гигантские многоядерные клетки инородных тел (ГКИТ) в составе инфильтрата на 7-е сутки после имплантации материала «Эсфил легкий» (ЭсЛ).
Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. ×400

На 21-е сутки эксперимента вокруг имплантата выражено формирование грануляционной ткани, определялись начальные признаки формирования соединительнотканной капсулы (рис. 2). Однако в составе окружающего слоя грануляционной ткани, имеющего толщину около 200 мкм, в значительном количестве присутствовали элементы воспаления (полиморфноядерные лейкоциты, лимфоциты и гистиоцитарные элементы), составляющие суммарно 40 – 60%. Среди лейкоцитов в примерно равном количестве присутствуют полиморфноядерные (преимущественно эозинофилы) и лимфоциты (по 15-20% каждого типа). Грануляционная ткань не имеет послойного строения, свойственного поверхности раневых дефектов. Количество кровеносных капилляров снижено в сравнении с предыдущим сроком, они также не образуют видимых радиальных и петлевидных структур. Во внутренних участках клеточного инфильтрата вокруг имплантата определяются гигантские многоядерные клетки инородных тел, количество которых, в сравнении с предыдущим сроком наблюдения, увеличено и достигает десяти на периметр среза одного элемента сетчатого имплантата.

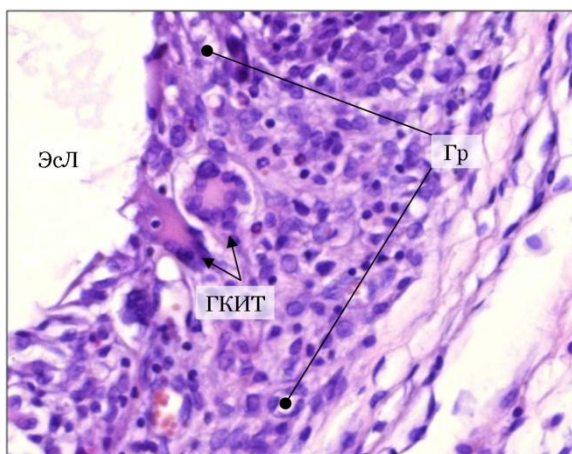


Рис.2. Структура грануляционной ткани (Гр) вокруг имплантата «Эсфил легкий» (ЭсЛ) на 21-е сутки эксперимента: смешанный полиморфный клеточный состав с преобладанием лейкоцитов и гистиоцитов, наличием многоядерных клеток инородных тел (ГКИТ).
Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. ×400

Через 180 суток после имплантации по всем поверхностям материала определялась сформированная соединительная ткань в виде капсулы толщиной 80-100 мкм (рис. 3). Структура ее неоднородная. Превалировали участки из

концентрически организованной плотной волокнистой, очагово-гиалинизированной соединительной ткани с малочисленными клетками типа фиброцитов. Однако до трети площади инкапсулирующей соединительной ткани, особенно в зонах переплетения элементов имплантата определялась умеренно выраженная лейкоцитарная инфильтрация со значительным содержанием эозинофилов. В этих же зонах присутствовало умеренное количество кровеносных капилляров. Клетки инородных тел отсутствовали. Однако на внутренней поверхности капсулы сегментарно располагались пласты эпителиоидных гистиоцитов. Граница между инкапсулирующей соединительной тканью и окружающими участками соединительной ткани прослеживалась достаточно четко.

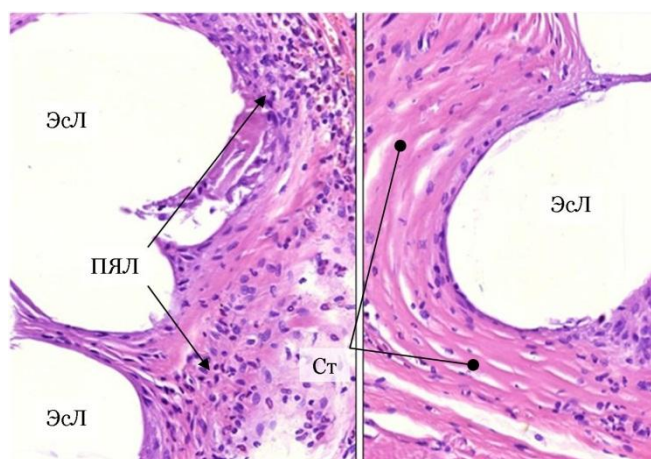


Рис. 3. Структура капсулы имплантата «Эсфил легкий» (ЭсЛ) через 180 суток: структура соединительной ткани (Ст) неоднородная с преобладанием участков плотного волокнистого строения с малочисленными клетками типа фиброцитов, до трети удельной площади составляют участки с выраженной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами с преобладанием эозинофилов (ПЯЛ), клетки инородных тел отсутствуют, но на внутренней поверхности капсулы имеются клетки типа эпителиоидных гистиоцитов. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

Таким образом, при имплантации материала «Эсфил легкий» нами не выявлено признаков повреждающего токсического действия на подкожные ткани. Совокупность наблюдаемых реакций отражает типичную последовательность изменений в зоне введения инородного тела. При этом воспалительные изменения сохраняются достаточно долго – на 21-е сутки грануляционная ткань с признаками неполной зрелости, очаги воспалительной реакции присутствуют даже через 6 месяцев. На ранних сроках выявляется гигантоклеточная реакция макрофагов на инородное тело – имплантат, которая нарастает в интервале с 7 до 21-х суток. Через 6 месяцев имплантат полностью инкапсулирован. Однако сформированная соединительнотканная капсула неоднородная: участки преобладающего фиброза, даже с очагами гиалиноза, сочетаются с зонами воспалительной инфильтрации. На внутренней поверхности определяются клетки типа эпителиоидных гистиоцитов. Не наблюдается полной интеграции структур капсулы в окружающую соединительную ткань – между ними четко прослеживается граница.

Далее мы оценили характер тканевой реакции при имплантации экспериментальных образцов эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием. На 7-е сутки эксперимента вокруг образца определялась равномерная зона грануляционной ткани с визуальной меньшей плотностью клеточного состава в сравнении с контролем (рис. 4). Наружная граница инфильтрата также была нечеткой, но определяемая ширина была значительно меньше и составляла 100-150 мкм ($p < 0,05$). Существенно отличался и клеточный состав – преобладали незрелые фибробласты, составившие 55-70% ($p < 0,05$), а лейкоциты и гистиоцитарные элементы составили 30 – 45% ($p < 0,05$). Инфильтрат имел рыхлое строение, не содержал характерных для грануляционной ткани капиллярных структур. Гигантские клетки инородных тел отсутствовали.

Поверхность экспериментального образца имплантата в гистологических препаратах содержала непрерывный серо-коричневый слой покрытия толщиной 1,5 – 2 мкм. Контакт покрытой наружной поверхности с окружающими реактивными тканями был плотный, без проникновения элементов инфильтрата в толщу имплантата.

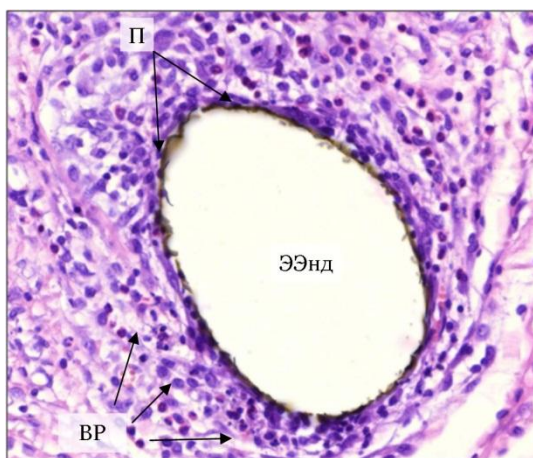


Рис. 4. Реакция соединительной ткани на экспериментальный образец эндопротеза с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (ЭЭнд) на 7-е сутки эксперимента: на поверхности имплантата непрерывный слой покрытия серо-коричневого цвета (П), зона воспалительной реакции (ВР) узкая, диффузного характера с умеренной плотностью клеточного состава, заметным количеством молодых фибробластов. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

На 21-е сутки после имплантации вокруг материала сформировался непрерывный слой грануляционной ткани шириной 100-160 мкм ($p < 0,05$). Определялись единичные радиально ориентированные капилляры, в клеточном составе преобладали фибробласты, составившие 60 – 70% ($p < 0,05$), лейкоциты в равной пропорции (10-15%, $p < 0,05$) представлены полиморфноядерными элементами и малыми лимфоцитами, на гистиоциты пришлось в разных участках 5-10% ($p < 0,05$). На этом сроке уже были заметны процессы созревания грануляционной ткани в фиброзную, что проявлялось наличием четко различимых равномерно распределенных участков тонковолокнистого строения и зон гомогенного строения оксифильного межклеточного матрикса. Гигантские клетки инородных тел отсутствовали.

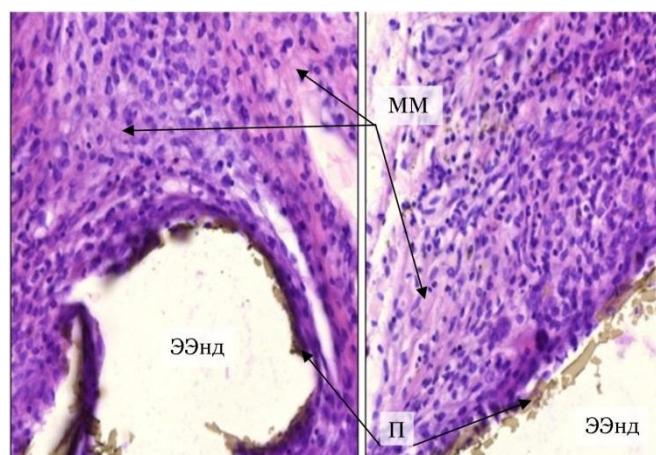


Рис. 5. Морфологические изменения в зоне имплантации экспериментального образца эндопротеза с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (ЭЭнд) на 21-е сутки: в клеточном составе преобладают фибробластические элементы (Ф), лейкоцитарный компонент выражен умеренно, четко определяются зоны формирования межклеточного матрикса (ММ), покрытие имплантата (П) участками фрагментировано, но определяется по всей площади.

Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

Через 180 суток после имплантации выявлены существенные особенности в сравнении с группой контроля. Общая картина имела вид полной инкапсуляции протеза с капсулой структурно полностью интегрированной в окружающую соединительную ткань. Структура капсулы была представлена 5-10 компактными слоями коллагеновых волокон, участками имеющими гиалинизированный вид, между которыми равномерно распределено небольшое число фиброцитов.

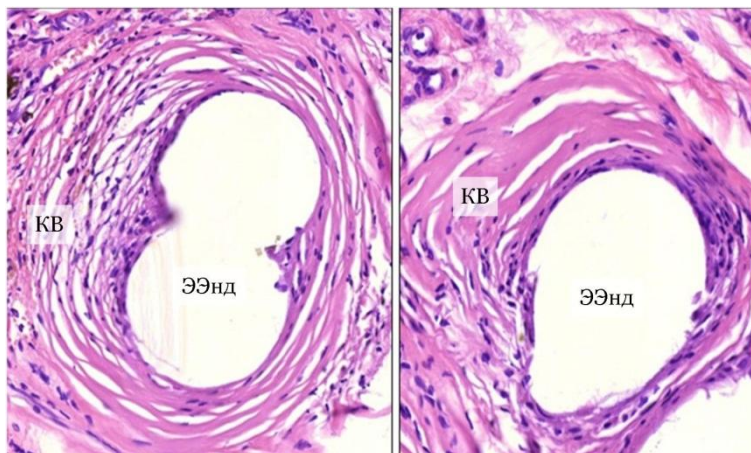


Рис. 6. Структура соединительнотканной капсулы вокруг экспериментального образца эндопротеза: концентрические малоклеточные слои коллагеновых волокон (KB) с плавным переходом в окружающую соединительную ткань, отсутствие воспалительных изменений и гигантоклеточной реакции на имплантат. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

Элементы воспалительного инфильтрата, эпителиоидные гистиоциты на внутренней поверхности капсулы, гигантские клетки инородных тел отсутствовали. Практически отсутствовали и кровеносные сосуды. Внутренние слои капсулы имели концентрическую ориентацию вокруг сетчатых структур имплантата, снаружи плавно переходили в пучки коллагеновых волокон подкожной соединительной ткани. Толщина капсулы была меньше и составила 60-70 мкм ($p < 0,05$).

Таким образом, заметные отличия в характере тканевой реакции при имплантации экспериментальных образцов эндопротезов с наноразмерным углеродным покрытием определялись уже к 7-м суткам эксперимента. Происходило более раннее формирование фибробластического компонента в грануляционной ткани, что отражали результаты подсчета относительного количества клеточных элементов в составе инфильтратов.

На 21-е сутки фибробласты с морфологическими признаками функционально активных форм составляли 60-70%, на этом сроке явно определялись зоны формирования аморфного и волокнистого компонентов межклеточного вещества.

В отдаленные сроки (180 суток) выявлена полная биоинтеграция имплантата в подкожную соединительную ткань в виде ареактивной инкапсуляции соединительной тканью, непосредственно связанной с окружающими структурами. Воспалительных и других реактивных изменений не выявлено. При этом одним из самых существенных отличий от группы контроля явилось отсутствие на всех сроках эксперимента гигантоклеточной трансформации макрофагов и формирования клеток инородных тел.

Заключение. Нами впервые созданы экспериментальные образцы синтетических полимерных эндопротезов для пластики дефектов брюшной стенки, поверхность которых модифицирована наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (*Патент РФ № 98906, «Протез для пластики грыж передней брюшной стенки»*). Впервые проведены исследования реакции тканей организма при их имплантации.

Полученные данные свидетельствуют, что экспериментальные образцы сетчатых синтетических эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием, в сопоставлении с аналогичным полимерным материалом без покрытия,



обладают большей биосовместимостью и лучшей биоинтеграцией в окружающую соединительную ткань в процессе инкапсуляции в отдаленные сроки.

Литература

1. Алехин, А.П. Синтез биосовместимых поверхностей методами нанотехнологии / А.П. Алехин, Г.М. Болейко, С.А. Гудкова, А.М. Маркеев, А.А. Сигарев, В.Ф. Токнова, А.Г. Кириленко, Р.В. Лапшин, Е.Н. Козлов, Д.В. Тетюхин // Российские нанотехнологии. Том 5. – №9-10. – С. 128-136.
2. Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – М. : И Ц ВНИИ геосистем, 1999. – 368 с.
3. Хенч, Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – М. : Техносфера. – 2007. – С. 305. (Серия «Мир биологии и медицины»).
4. Ferraris, S. Surface modification of Ti-6Al-4V alloy for biomineralization and specific biological response: Part I, inorganic modification / S. Ferraris, S. Spriano, G. Pan, A. Venturello, C.L. Bianchi, R. Chiesa, M.G. Faga, G. Maina, E. Vernè // J. Mater. Sci. Mater. Med. 2011. Mar; 22 (3): P. 533-45.
5. Kim, J.H. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and uncoated nitinol stents in a canine iliac artery model / J.H. Kim, J.H. Shin, D.H. Shin, M.W. Moon, K. Park, T.H. Kim, K.M. Shin, Y.H. Won, D.K. Han, K.R. Lee // Br. J. Radiol. 2011. Mar; 84 (999): P. 210-5.
6. Lorenz, C. Coating of titanium implant materials with thin polymeric films for binding the signaling protein BMP2 / C. Lorenz, A. Hoffmann, G. Gross, H. Windhagen, P. Dellinger, K. Möhwald, W. Dempwolf, H. Menzel // Macromol. Biosci. 2011. Feb 11; 11 (2): P. 234-44.

BIOCOMPATIBILITY INVESTIGATION OF DIAMOND-LIKE CARBON-COATED MESH APPLIED IN ABDOMINAL WALL IN HERNIA SURGERY

I.P. PARFENOV
A.A. DOLZHIKOV
A.L. YAROSH
A.A. KOLPAKOV
A.V. SOLOSHENKO
E.P. BITENSKAYA
D.V. GERASIMENKO
A.S. MOLCHANOVA

For the first time results of researches of tissue reaction are presented at implantation diamond-like carbon-coated meshes for abdominal hernia repair. Histologically, diamond-like carbon-coated meshes for abdominal hernia repair exhibited greater biocompatibility, compared to with a similar material without diamond-like carbon.

Key words: biocompatibility, prosthesis, diamond-like carbon.

Belgorod National Research University

e-mail: parfenovbokb@mail.ru



РЕКОНСТРУКТИВНАЯ МИКРОХИРУРГИЯ: ЭПИГАСТРАЛЬНЫЙ НЕЙРАЛЬНЫЙ ЛОСКУТ

А.В. БАЙТИНГЕР

*Сибирский государственный
медицинский университет*

e-mail: baitinger@sibmail.com

В работе показаны топографо-анатомические особенности эпигастрального нерва крысы. Предложена модель несвободного чувствительного нейрального эпигастрального лоскута. Выживаемость этих лоскутов находится на статистически незначимом уровне. Высказаны новые идеи по увеличению процента выживаемости нейральных лоскутов.

Ключевые слова: пластическая хирургия, чувствительные лоскуты, эпигастральный лоскут, нейральный лоскут.

Введение. В настоящее время в реконструктивной пластической хирургии широко применяются несвободные лоскуты, которые не требуют от хирурга использования трудоемкой и дорогостоящей микрохирургической технологии [1]. В соответствии с современными требованиями пластической хирургии закрытие мягкотканного дефекта необходимо выполнить, заметно улучшая качество жизни пациента. В данном аспекте, восстановление чувствительности в реципиентной зоне путем транспозиции лоскута на нерве является актуальным направлением. I. Kiran и др. (2000) отмечают высокий уровень удовлетворенности результатами операции у пациентов, которым выполнялось закрытие дефекта несвободным чувствительным лоскутом [2]. В этой связи в экспериментальной хирургии стало больше внимания уделяться изучению роли чувствительного нерва в иннервации и кровоснабжении кожи. В 2004 г. М. Акуйрек и соавт. впервые презентовали новый лоскут – нейральный (neural-island flap). Нейральный (чувствительный) кожно-фасциальный лоскут представляет собой несвободный лоскут, ножкой которого является кожный нерв с его параневральным и интраневральным сосудистыми сплетениями.

Существующая экспериментальная модель нейрального лоскута по М. Акуйрек основывается на латеральном кожном нерве бедра крысы и находится в пределах ангиосома илиолюмбарных сосудов [3]. Нами была подтверждена роль сосудов латерального кожного нерва бедра крысы в кровоснабжении кожно-фасциального нейрального лоскута по М. Акуйрек (2004). Выживаемость таких лоскутов, по нашим данным, 41,2 %. Серьезной трудностью при подъеме этого лоскута был мелкий диаметр сосудисто-нервных структур, находящихся в его ножке (0,3...0,4 мм), требующих больших временных и технических затрат [4, 5]. Средняя продолжительность подъема нейрального лоскута составила 3 ч. Для экспериментальной микрохирургии очень важно иметь легко исполняемую и надежную (в плане выживаемости) модель нейрального лоскута, которой в настоящее время нет.

Цель работы: разработать новую модель чувствительного кожно-фасциального нейрального лоскута на основе поверхностного нижнего (каудального) эпигастрального сосудисто-нервного пучка.

Задачи: 1) Изучить анатомию и топографию структур поверхностного эпигастрального сосудисто-нервного пучка крысы. 2) Изучить возможность формирования нейрального эпигастрального лоскута в пределах разметки классического лоскута по F. Finseth. 3) Изучить анатомию эпигастрального нерва крысы. 4) Разработать модель нейрального эпигастрального лоскута с учетом анатомических особенностей чувствительного нерва.

Материалы и методы. В эксперименте использованы половозрелые белые крысы линии Wistar (N = 43) обоего пола массой 250-300 г. Было проведено 2 серии экспериментов: анатомическое и экспериментальное исследование.

1. Анатомическое исследование

Для изучения анатомических особенностей было использовано 10 животных, поделенных в 2 группы. В группе А (n = 5) под 16-кратным оптическим увеличением

операционного микроскопа выполняли микродиссекцию элементов поверхностного нижнего эпигастрального сосудисто-нервного пучка. В группе Б (n = 5) проводили детальную макропрепаровку для выяснения хода эпигастрального нерва крысы.

2. Экспериментальное исследование

В экспериментальном исследовании было задействовано 33 животных, поделенных в 3 группы. В группе 1 (n = 11) животных под общей анестезией (препарат «Zoletil 100®», 2мг/кг в сочетании с премедикацией 2 % ксилазином – препарат «Рометар®» 0,15 мл/1 кг) размещали на операционном столике, в зоне выкраивания лоскута депиляционным кремом удаляли волосной покров и наносили разметку будущего эпигастрального лоскута размером 3×3 см по методике F. Finseth [6]. После подъема лоскута под 8-кратным увеличением выполняли микродиссекцию элементов сосудисто-нервного пучка и лигирование поверхностных эпигастральных сосудов микрохирургической нитью Nylon 10/0. Нерв оставляли интактным. Лоскут возвращали на место, кожу ушивали нитью «ПГК 4/0 (рис. 1).

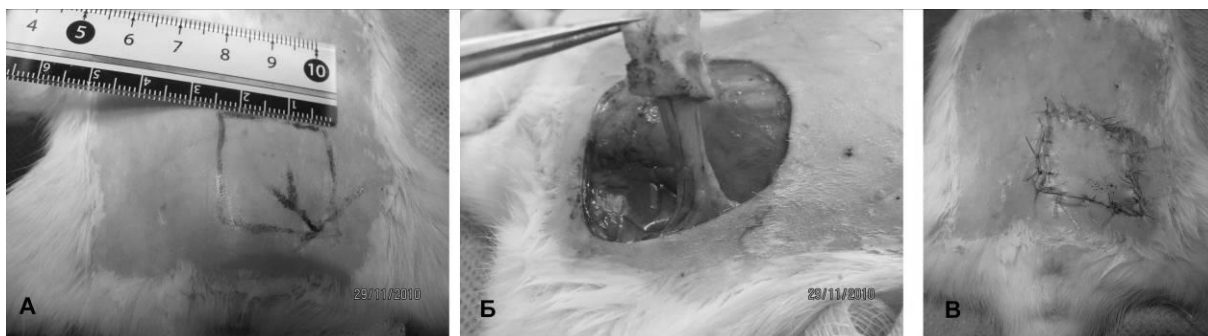


Рис. 1. Этапы подъема нейтрального лоскута в разметке классического эпигастрального лоскута: А) разметка лоскута; Б) подъем лоскута; В) лоскут ушит in situ

В группе 2 (n = 11) в пределах той же разметки поднимали аналогичный эпигастральный лоскут. Затем его ножку пересекали, лишая лоскут осевого кровоснабжения и иннервации. Таким образом, лоскут представлял собой кожно-фасциальный аутодермотрансплантат (рис. 2).

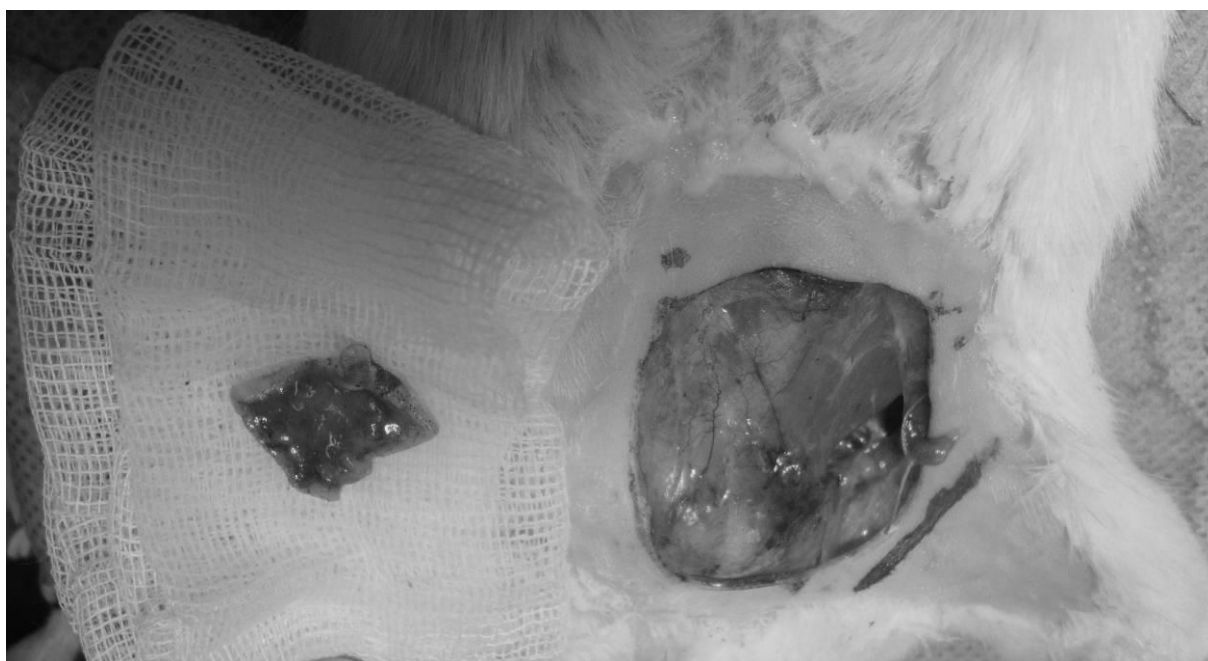


Рис. 2. Эпигастральный кожно-фасциальный некровоснабжаемый аутодермотрансплантат

В группе 3 ($n = 11$) выполняли операцию подъема эпигастрального лоскута размером 2×2 см в границах новой разметки, основываясь на анатомии восходящей ветви эпигастрального нерва (рис. 3).

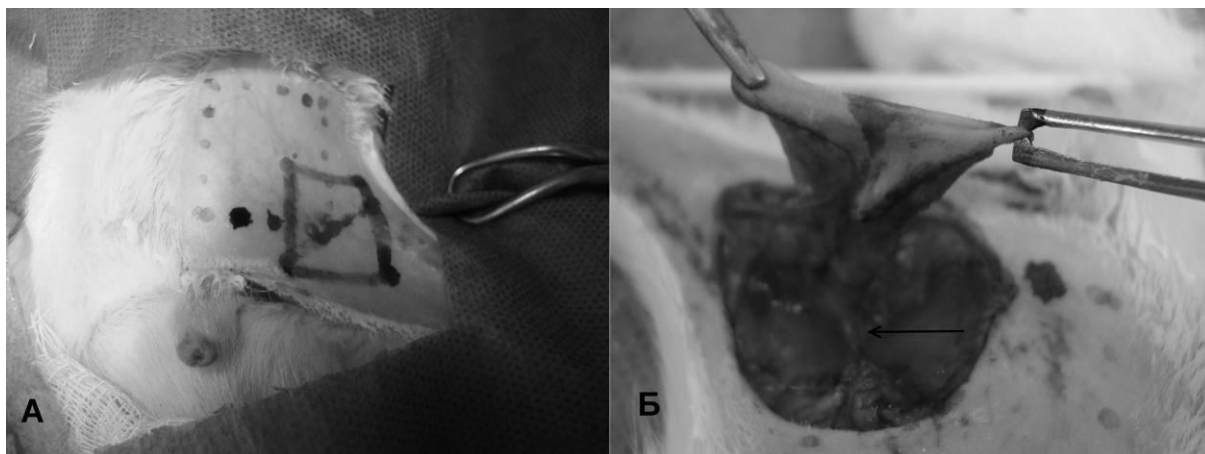


Рис. 3. Разметка (А) и подъем (Б) модифицированного нейрального эпигастрального лоскута

После операции все животные содержались в отдельных клетках в условиях вивария. Клинические наблюдения и смена повязки производились ежедневно. При нормальном течении заживления раны швы снимали на 7–10 сутки. Полученные результаты обрабатывали с помощью программы «Statistica 6.0». Уровень статистической значимости различий качественных признаков определяли с помощью точного критерия Фишера.

Результаты.

1. Анатомическое исследование

В группе А выполняли микродиссекцию элементов поверхностного нижнего эпигастрального сосудисто-нервного пучка. После разреза кожи параллельно паховой связки под оптическим 8-кратным увеличением обнажали сосудисто-нервный пучок. Во всех случаях в составе пучка были обнаружены хорошо выраженные поверхностные нижние эпигастральные артерия и вена средним диаметром 0,5 мм и эпигастральный нерв диаметром 0,3 мм (рис. 4).

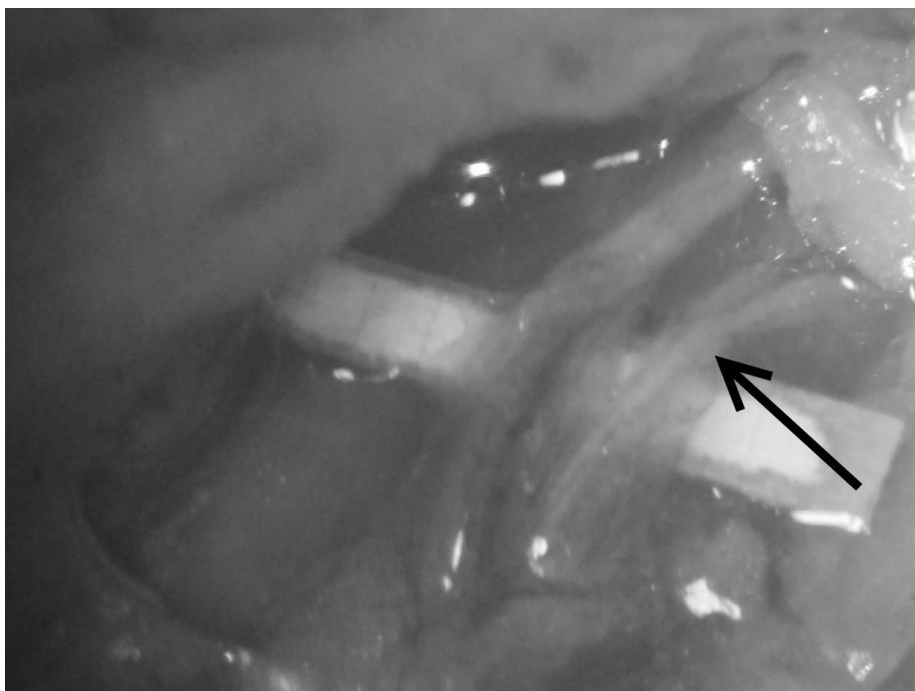


Рис. 4. Поверхностный нижний эпигастральный сосудисто-нервный пучок. Стрелкой указан эпигастральный нерв. Увеличение $\times 16$

В группе Б проводили детальную макропрепаровку для изучения хода эпигастрального нерва крысы. Было обнаружено, что в начальном своем отделе нерв лежит в одном фасциальном футляре с артерией и веной, а затем отклоняется латерально, отдавая 2 ветви, уходящие на переднебоковую поверхность передней брюшной стенки (восходящая ветвь) и внутреннюю поверхность бедра (нисходящая ветвь).



Рис. 5. Ветви эпигастрального нерва. Стрелкой указана восходящая ветвь эпигастрального нерва. Увеличение $\times 16$

2. Экспериментальное исследование

В течение нескольких часов после операции (1-ая группа) лоскут бледный, наблюдается венозный застой и умеренное пропитывание повязки по ходу раны кровью и серозным отделяемым. В 1-ой группе выживаемость нейральных лоскутов в классической разметке составила 18, 2 % (рис. 6).



Рис. 6. Выживший и тотально некротизированный эпигастральный лоскут в классической разметке лоскуты, 2 сут

В 81,8 % случаев наблюдали венозный застой, начиная с 1-ых суток и тотальный некроз в последующем, начиная со 2–4 суток. Животные выгрызали себе некротизированные ткани, и рана заживала вторичным натяжением.

Во 2-ой группе в 1–2 сутки лоскут сохранял нормальный цвет, с 3–5 суток наблюдали цианоз. После 5 суток в 100 % случаев наблюдался тотальный некроз свободных некророснабжаемых аутоотрансплататов.

Процесс приживления в 3-ой группе протекал аналогичным образом, что и в 1-ой. Выживаемость нейральных лоскутов в новой разметке составила 27,3 %. В остальных 72,7 % случаев наблюдался тотальный некроз лоскута (рис. 7).



Рис. 7. Выживший и тотально некротизированный эпигастральный лоскут в новой разметке лоскуты, 2 сут

Достоверных статистических различий в выживаемости лоскутов во 1 и 2 группе не было обнаружено ($p > 0,05$), что говорит незначимой роли сосудистых сплетений эпигастрального нерва в кровоснабжении классического эпигастрального лоскута. При сравнении данных, полученных во 2 и 3 группах, статистически достоверных различий также не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы и обсуждения:

1. Эпигастральный нерв в начальном отделе проходит в общем фасциальном футляре с поверхностными нижними эпигастральными сосудами, отходя затем латерально и отдавая 2 ветви: восходящую и нисходящую.

2. Формирование нейрального лоскута в пределах классической разметки эпигастрального лоскута невозможно, так как эпигастральный нерв не участвует в иннервации этого лоскута и непременно повреждается во время операции.

3. С учетом анатомических особенностей хода эпигастрального нерва была предложена иная модель лоскута в другой разметке, соответствующей проекции нерва.

4. Статистически достоверных различий в выживаемости лоскутов в группе с пересечением нерва (группа 2) и с сохранением нерва (группа 3) не выявлено.

Полученные в ходе эксперимента данные свидетельствуют о невозможности выживания кожно-фасциального эпигастрального лоскута за счет интра- и параневрального кровотока в эпигастральном нерве без предварительной тренировки лоскута (процедуры задержки). Аналогичные данные были получены А. Sagi и соавт. [7]. R.Gürünlüoğlu и соавт. в 2000 г. изучали возможность формирования эпигастрального лоскута, базирующегося на разных компонентах поверхностного эпигастрального сосудисто-нервного пучка и также получили недостоверные данные выживаемости лоскута на эпигастральном нерве [8].

Еще в XIX в. было известно, что в нормальных условиях окольные сообщения между боковыми ветвями главного артериального ствола проходят в мышцах и вдоль нервных стволов. Они имеют сравнительно небольшой диаметр и резко компенсаторно расширяются при нарушении кровотока в главном артериальном стволе. Пластичность коллатералей, их способность к функциональным и морфологическим преобразованиям настолько велика, что можно, например, у животного «вырезать» все артериальные магистрали конечностей и все-таки конечность не погибает благодаря развитию целой системы новых путей (Б.А. Долго-Сабуров) [9].

Таким образом, на сегодняшний день остается открытым вопрос о критериях выбора чувствительного нерва для формирования нейрального лоскута. Недостаточно понятны причины выживаемости нейральных лоскутов, базирующихся на разных нервах. На наш взгляд, выживаемость нейрального лоскута зависит, прежде всего, от выраженности кровоснабжения нервного ствола. В наших предыдущих исследованиях было установлено, что лоскуты на более тонком нерве (*n.cutaneus femoris lateralis*) выживали лучше, чем лоскуты на более мощном эпигастральном нерве – 41,2 % против 27,3 %. Вероятно, это связано с тем, что вместе с эпигастральным нервом в

одном пучке идут хорошо выраженные эпигастральные артерия и вена, играющие ключевую роль в кровоснабжении кожи передней брюшной стенки. Поэтому участие параневральных и интраневральных сосудов эпигастрального нерва в кровоснабжении кожи эпигастрального лоскута выражено не столь ярко в связи с наличием мощного магистрального сосудистого кровотока.

Литература

1. Chacha, P.B. Operating microscope, microsurgical instruments and microsutures / P.B. Chacha // Ann Acad Med Singapore. – 1979. – № 8 (4). – P. 371–381.
2. Comparison between sensitive and nonsensitive free flaps in reconstruction of the heel and plantar area / I. Kuran [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2000. – № 105 (2). – P. 574–580.
3. Akyürek, M. A new flap design: neural-island flap / M. Akyürek, T. Safak, E. Sonmez // Plast. Reconstr. Surg. – 2004. – № 114. – P. 1467–1477.
4. Байтингер, А.В. Влияние раствора папаверина гидрохлорида на выживаемость несвободного нейрального лоскута в эксперименте / А.В. Байтингер, А.А. Ежов // Бюллетень сибирской медицины – 2010. – № 6 – С. 87–92
5. Малиновская, И.С. Нейральный лоскут – экспериментальная модель / И.С. Малиновская, О.А. Валленберг, А.В. Байтингер // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии : научно-практический журнал. – 2009. – № 2. – С. 22–23.
6. Finseth, F. An experimental neurovascular island skin flap for the study of the delay phenomenon / F. Finseth // Plast. Reconstr. Surg. – 1978. – V. 61. – № 3. – P. 412–420.
7. Sagi, A. The rat groin flap: can it survive on the epigastric nerve blood supply alone? / A. Sagi, M. Ferder, Yu H. Strauch B. // J Reconstr Microsurg. – 1986. – № 2 (3). – P. 163–164.
8. Gürünlüoğlu R. A neurocutaneous island flap model: an experimental study in rats / R. Gürünlüoğlu [et al.] // Ann Plast Surg. – 2000. – № 44 (1). – P. 53–58.
9. Долго-Сабуров, Б.А. Проблема коллатерального кровообращения в трудах профессора В.Н. Тонкова и его школы. / Б.А. Долго-Сабуров // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. Г.: Изд-во, 1955. – Т. 32. – Вып. 3. – С. 20–27.

RECONSTRUCTIVE MICROSURGERY: EPIGASTRIC NERVE FLAP

A.V. BAITINGER

Siberian State Medical University

e-mail: baitinger@sibmail.com

The paper shows the topographic features of the epigastric nerve of the rat. A model of sensitive neural-island epigastric flap is shown. Survival of these flaps is statistically nonsignificant. Expressed new ideas about surviving rate of neural-island flaps.

Key words: plastic surgery, sensitive flaps, epigastric flap, neural-island flap.



УДК 616-089: 616-085-577.161.5

ВЛИЯНИЕ РЯДА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ НА СКОРОСТЬ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА И ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА ТКАНЕЙ

Л.П. СВИРИДКИНА¹
С.Г. ТОПОРОВА²

¹⁾ *Российский университет
дружбы народов, г. Москва*

²⁾ *Российский государственный
медицинский университет
«Филиал Научно-клинический
центр Геронтологии»,
г. Москва*

e-mail: sviridkina@mail.ru

В острых опытах на 380 наркотизированных белых мышах методом витальной микроскопии показано, что различные галеновые формы ряда лекарственных растений и БАДов, помимо известных лечебных эффектов, обладают способностью значительно ускорять интерстициальный гуморальный транспорт и лимфатический дренаж тканей, независимо от путей их введения в организм. Аргументирована целесообразность их включения в комплексное лечение и реабилитацию пациентов с различными функциональными расстройствами при неспецифических для лимфатической системы заболеваниях.

Ключевые слова: лекарственные растения, стимуляция, лимфатический дренаж, интерстициальный гуморальный транспорт.

Разработка Ю.М. Левиным научной концепции, базирующейся на необходимости и возможности управления системой интерстициального гуморального транспорта (ИГТ) и лимфатическим дренажом (ЛД) тканей в общей патологии, положила начало новому направлению в медицине, получившему название эндоэкологическая медицина (Ю.М. Левин и др., 1983-2010). Результатом исследований в этой области стала разработка технологии эндоэкологической реабилитации и лечения (ЭРЛ), которая представляет собой систему последовательно выполняемых атравматичных воздействий, направленных на все уровни детоксикации в организме человека и животных, начиная с окологклеточного пространства [Патент № 2131737]. Ее ключевым элементом является управление ИГТ, ЛД и функциями лимфатической системы. Патогенетическая обоснованность включения ЭРЛ в процессы лечения и оздоровления при неспецифических для лимфатической системы заболеваниях определяется той ролью, которую играет периферическое лимфатическое русло, наряду с кровеносным, в обеспечении гомеостаза [1, 4, 7].

Эффективность ЭРЛ в лечебной и оздоровительной практике инициировала поиск немедикаментозных средств стимуляции ИГТ и ЛД, среди которых важное место, в силу своей биодоступности и относительной безопасности, занимают лекарственные растения, обладающие широким спектром биологической активности [12]. Однако механизмы реализации их лечебного эффекта изучены недостаточно, в частности не учитывается их возможное влияние на транспортные функции интерстиция и лимфатический дренаж тканей. В связи с этим актуален поиск немедикаментозных средств растительного происхождения, целенаправленно влияющих на нарушенные или неадекватные дренажную и резорбционную функции лимфатического русла, тесно сопряженными с ИГТ.

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение влияния различных галеновых форм ряда известных лекарственных растений и БАДов на скорость интерстициального гуморального транспорта и лимфатический дренаж в тонкой кишке и ее брыжейке у белых мышей.

Материалы и методы. Опыты проведены на 380 наркотизированных (5 мг/100 г массы этанола натрия внутривентриально (в/б)) белых беспородных мышах массой 18-22 г. в возрасте 3-5 месяцев с соблюдением правил работы на животных, согласно базисным нормативным документам Минздрава России и ВОЗ [9, 14]. Мыши содержались в идентичных условиях вивария при комнатной температуре с нормальной сменой времени суток на стандартном рационе питания (в клетке по 5 особей при свободном доступе к воде и пище). Работа сделана на классическом объекте

для прижизненного изучения микроциркуляции биологических жидкостей внутренней среды организма – брыжейке тонкой кишки мелких животных в условиях витальной микроскопии в проходящем свете. Вывод животных из эксперимента осуществляли введением летальной дозы используемого наркотического средства.

Скорость ИГТ и ЛД определяли по времени (мин), за которое происходило полное исчезновение из ткани предварительно введенной в нее маркера – краски Evans blau «Merck». Краску в дозе 0,002 мл 2% раствора вводили в толщу корневого участка брыжейки (область илеоцекального угла) и/или в подслизистую стенку тонкой кишки с помощью прецизионного шприца Microliter™ Syringes фирмы Hamilton Bonaduz AG. Удерживаясь в ткани компонентами интерстиция, маркер проявляется в виде синего пятна с четкими границами, и в силу крупного размера выводится тканевой жидкостью в лимфатическое русло. В связи с этим время исчезновения краски из ткани служит показателем скорости не только ИГТ, но и сопряженного с ним ЛД, значения которой обратно пропорциональны времени рассасывания пятна.

Использованы различные формы (жидкие, твердые) и разные способы введения в организм (энтеральный, внутрибрюшинный и внутримышечный) следующих лекарственных растений и БАДов: настой смородины черной (*Ribes nigrum* L.), настой брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.), хофитол – препарат из очищенного экстракта сока свежих листьев артишока полевого (*Cynara scolymus*); БАД левинасан-1, в состав которого вошли семена расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) и лист черной смородины; напиток на основе сока БАД «Алоэ – вера чистый»; водный раствор лиофилизированного порошка папаина (моностиоловая цистеиновая эндопротеаза, получаемая из млечного сока дынного дерева – *Carica Papaya*). Выбор растений был предопределен наличием у них известных оптимизирующих эффектов на обменные процессы, работу органов элиминации; антиоксидантного, желчегонного, противовоспалительного действия [12].

Исследования проведены в 3 блоках экспериментов. В первых двух из них (по 4 серии в каждом, n= по 10) определяли скорость и длительность изменений времени исчезновения пятна маркера после разового в/б введения в дозе 0,1 мл настоя (10:200) зеленых листьев черной смородины (1-ый блок), и их сухого лиофилизированного экстракта (2-ой блок). Для этого опытным мышам краску вводили через 5, 30, 60 и 120 мин после инъекции настоя смородины (серии № 2,3,4). Для выяснения возможного влияния изменений моторики кишки под действием настоя черной смородины на скорость ИГТ и ЛД подсчитывали частоту ее перистальтики в 1 минуту.

В следующей 11-ой серии изучали влияние в/м введения в лапку мышей папаина (n=10) в дозе 5 ПЕ/кг; в контрольной группе животным (n=10) вводили в/м физиологический раствор в дозе 0,09 мл/кг массы. Скорость ИГТ и ЛД в брыжейке оценивали через 20 мин (вводили маркер) после инъекций препаратов.

В 3-ем блоке экспериментов (10 серий) оценивали влияние курсового приема используемых фитосредств на время удаления маркера у 200 животных. В течение 14 дней мыши контрольных групп (серии №№ 1-5 соответственно по отношению к каждому из средств) пили обычную отстоявшуюся в течение суток и меняющуюся ежедневно водопроводную воду. Мыши основных групп (№№ 1 а-5 а) в течение тех же 14 дней получали вместе с питьевой водой соответственно: № 1 (n=20) – БАД «Левинасан-1» в дозе 0,1 мл/кг в сутки (содержимое одной капсулы настаивали в термосе в течение часа в 200 мл воды, процеживали и объем доводили до 4 литров); № 2 (n=10) – настой листьев брусники обыкновенной (6:200) в дозе 0,1 мл/кг в сутки; № 3 (n=10) – настой листьев черной смородины (10:200) в дозе 0,1 мл/кг в сутки); № 4 (n=30) – напиток на основе натурального сока алоэ «Алоэ – вера чистый» в дозе 0,1 мл/кг в сутки; № 5 (n=10) – хофитол в дозе 0,2 мл/кг. В каждый из опытов брали одновременно по две мышки: одну – из контрольной группы, другую – из основной для измерения показателей в одно и тоже время: в первой половине дня.

Статистический анализ проводили с использованием параметрического критерия Стьюдента для малых выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что индивидуальные значения времени полного рассасывания пятна маркера из брыжейки интактных животных находились в



пределах от 42 до 58 мин. В течение двух часов наблюдения значимых изменений частоты перистальтики тонкой кишки не отмечено.

Разовое в/б введение 0,1 мл настоя зеленых листьев черной смородины способствовало сокращению времени удаления маркера из стенки тонкой кишки и ее брыжейки на 61% ($p < 0,001$) и 59% ($p < 0,01$) соответственно, так же, как и настоя их сухого лиофилизированного экстракта (соответственно на 34%, $p < 0,05$ и 38%, $p < 0,01$), что свидетельствует об ускорении ИГТ и ЛД тканей (табл. 1).

Таблица 1

Влияние настоев листьев черной смородины на время исчезновения Evans blau из стенки тонкой кишки и ее брыжейки

Ткань	Контроль (n=10) Серии 1	Время полного рассасывания пятна $M \pm m$ (мин)			
		Промежутки времени (мин) введения маркера после инъекции настоя листьев растения (серии 2-4)			
		5 (n=10)	30 (n=10)	60 (n=10)	120 (n=10)
В/б введение настоя зеленых листьев					
стенка кишки	55,5±5,1	21,7±1,4*	22,2±2,1*	24,8±2,5*	-
ее брыжейка	57,8±7,9	24,4±2,8*	24,2±2,7*	24,7±2,2*	-
В/б введение лиофилизир. экстракта сухих листьев					
стенка кишки	55,5±5,1	37,0±3,2*	-	40,8±3,1*	43,8±1,3
ее брыжейка	57,8±7,9	35,8±2,1*	-	40,2±3,9*	43,8±1,3

Примечание. * – $p < 0,001$ - 0,05.

Ускорение начиналось через 5 мин после воздействия и сохранялось в течение 60 мин. Направленность и динамика изменений скорости при использовании как настоя свежих, так и экстракта сухих листьев растения были одинаковыми. При этом достоверных изменений частоты перистальтики тонкой кишки не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

Динамика частоты перистальтики тонкой кишки белых мышей через 5 мин после введения настоя зеленых листьев черной смородины

Группы исследования	Частота перистальтики тонкой кишки в 1 мин ($M \pm m$)				
	Продолжительность наблюдения (мин)				
	Исход	5	30	60	120
Контроль (n=10)	9,2±2,4	12,7±5,6	14,7±5,3	12,0±7,2	12,3±5,6
Опыт (n=10)	9,2±2,4	12,7±5,6	14,7±5,3	12,0±7,2	12,3±5,6
		$P > 0,1$	$P > 0,1$	$P > 0,1$	$P > 0,1$

На основании этих результатов можно заключить, что разовое в/б введение настоя листьев черной смородины приводит к быстрому значимому, но кратковременному ускорению ИГТ и ЛД в стенке тонкой кишки и ее брыжейке белых мышей. Более вероятно, что это ускорение вызвано влиянием химически активных веществ растения, а не усилением механической работы кишки. Очевидно, что для достижения стойкого эффекта ускорения необходимо проведение курсового приема настоя растения. Более выраженное действие оказал настой свежих листьев смородины, что можно предположительно связать с наличием в них структурированной воды и большей сохранностью ее биологически активных компонентов.

Разовое в/м введение папаина способствовало уменьшению времени исчезновения маркера из брыжейки на 23% ($p < 0,001$) (табл.3). Следовательно, помимо известного лечебного эффекта, папаин обладает способностью ускорять ИГТ и ЛД ткани.

Таблица 3

Влияние внутримышечного введения папаина на время удаления маркера из брыжейки тонкой кишки

n	Галеновая форма растения	Время удаления маркера из ткани (мин) $M \pm m$		p	% изменений
		контроль	опыт		
20	Водный настой порошка папаина	36,7 ± 1,2	28,2 ± 1,4	<0,001	23

Показатели времени исчезновения маркера из брыжейки у животных контрольных групп третьего блока экспериментов находилось в диапазоне 42 -72 мин. Курсовое питье настоя листьев брусники, листьев смородины; хофитола, БАД «Левинасан 1», напиток на основе БАД «Алоэ – вера чистый» привело к реальному уменьшению времени удаления маркера из брыжейки тонкой кишки в лимфу на 56, 59, 35, 32 и 42% ($p < 0,001$) соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Влияние курсового питья различных галеновых форм лекарственных растений и БАДов на время удаления маркера из брыжейки тонкой кишки белых мышей

n	Галеновая форма лекарственных растений	Время удаления маркера из ткани (мин) $M \pm m$		p	% изменений
		контроль	опыт		
20	Настой листьев брусники	44,0 ± 1,0	24,5 ± 0,91	< 0,001	56
40	Настой листьев черной смородины	54,9 ± 6,3	30,2 ± 2,9	< 0,001	55
40	БАД “Левинасан 1” (капсула)	45,0 ± 0,9	30,6 ± 0,81	< 0,001	32
40	Напиток на основе БАД «Алоэ – вера чистый»	47,4 ± 1,2	27,6 ± 1,1	< 0,001	42
20	Хофитол (таблетка)	60,5 ± 1,9	39,3 ± 1,3	< 0,001	35

На фоне одинаковой направленности индивидуальных изменений показателя под влиянием фитосредств в сторону уменьшения, свидетельствующей об увеличении скорости ИГТ и ЛД, величины их значений как в каждой из групп, так и в разных группах отличались. Например, курс приема напитка на основе БАД «Алоэ – вера чистый» вызвал ускорение ИГТ и ЛД на 42% ($p < 0,001$) с индивидуальными колебаниями в пределах 17- 53%. В большей степени ускорение ИГТ и ЛД проявилось после приема настоя листьев черной смородины и брусники, в меньшей мере – после приема БАД “Левинасан 1” .

Обсуждение результатов. Одним из важных аспектов современного развития и совершенствования патогенетически обоснованной терапии является разработка методологий с включением в стандартную терапию немедикаментозных средств коррекции нарушений или неадекватности ИГТ и ЛД. Сегодня не вызывает сомнений, что коррекция нарушенных или неадекватных функций лимфатической системы при неспецифических для нее заболеваниях является обязательным условием патогенетически обоснованной терапии [5, 6]. Результаты исследования, позволили, во первых, выявить значительный разброс индивидуальных значений скорости ИГТ и ЛД (от 42 до 72 мин) у интактных животных. На наш взгляд это свидетельствует о широком диапазоне функциональной активности системы гуморального транспорта на уровне интерстиций → лимфатические капилляры, обеспечивающей, наряду с кровеносным руслом, оптимальный гомеостаз. Во-вторых, было установлено, что все использованные средства вызвали статистически значимое ускорение ИГТ и ЛД в тканях интактных мышей в 1,7-2,6 раза. При этом характер изменений зависел не от способа доставки растительных средств в организм (хотя это отражалось на скорости возникновения эффекта), а от их вида и продолжительности воздействия. Разовое в/б введение настоя как зеленых, так и лиофилизированного экстракта листьев черной смородины сопровождалось быстрым (через 5 мин после воздействия), значительным (в 1,5-2,6 раза, $p < 0,05$), но непродолжительным (60 мин) ускорением ИГТ и ЛД в стенке тонкой кишки и ее брыжейке. Курсовое применение изученных растительных средств приводило к длительному эффекту ускорения ИГТ и ЛД (32-56%). Эти данные еще раз подтверждают известный факт мягкого, корригирующего влияния лекарственных растений на процессы в организме человека.

Как известно, ключевая роль в обеспечении гомеостаза, наряду с кровеносным руслом, принадлежит и лимфатическому руслу, поддерживающему оптимальные условия микроокружения клеток [1, 4]. Очевидно, что выявленное ускорение дренажной и резорбирующей функций будет способствовать усилению выведения из интерстиция в лимфу ксенобиотиков, избытка жидкости и метаболитов, а также липидов, белка, макрофагов; рециркуляции субпопуляций лимфоцитов. В экспериментах на мышах была показана эффективность ускорения ЛД под влиянием



хофитола в сочетании с мексидолом в подавлении процессов перекисного окисления липидов, в нормализации гематологического показателя при экзогенной интоксикации [8]. В клинических исследованиях установили, что включение БАД «Алоэ-вера чистый» и БАД «Левинасан 1», в комплекс стандартной терапии ИБС, стенокардии напряжения II ФК – III ФК у пациентов пожилого возраста улучшает клиническое течение заболевания, снижает токсичность крови, увеличивает мембранный потенциал эритроцитов и нормализует некоторые параметры гомеостаза. [10, 11]. Эти данные, свидетельствуют о патогенетически значимой роли оптимизации лимфатического дренажа тканей в восстановлении параметров гомеостаза.

В тоже время расшифровка механизмов ускорения ИГТ и ЛД в тонкой кишке и ее брыжейке под влиянием изученных средств затруднительна. Немаловажную роль могут играть факторы, регулирующие гидравлическую проводимость интерстиция и реологические свойства тканевой жидкости [1]. Это, прежде всего, система гиалуроновая кислота – гиалуронидаза, действие которой имеет органоспецифический характер. Возможен известный эффект неспецифической деполимеризации гиалуроновой кислоты под влиянием содержащихся в бруснике, черной смородине витаминов С, Р, биофлавоноидов [3, 12]. Вполне возможно, что биологически активные начала растений (биофлавоноиды, гликозиды, органические кислоты, каротин, пектины, витамины, эфирные масла и т.д.), определяющие их широкий лечебный спектр, могут оказывать непосредственное влияние на обменные процессы в тканях. Учитывая наличие известной иммуномодулирующей активности у брусники обыкновенной, смородины черной, и выявленной нами их способности стимулировать ИГТ и ЛД, можно предположить комплексный стимулирующий характер влияния растений на лимфатическое периферическое русло и лимфоидную ткань [12]. Об этом свидетельствуют результаты изучения морфофункционального состояния лимфатических узлов геронтов в условиях экологического кризиса и после фитокоррекции, которые показали, что прием фитосбора, изменяя площадь структурно-функциональных зон лимфатического узла, положительно влияет на его дренажно-детоксикационную и иммунную функции [2]. Не исключено влияние на расположенные периваскулярно лаброциты, секреты гранул которых являются регуляторами скорости ИГТ и ЛД [1].

Выводы. Таким образом выявлено, что разные галеновые формы ряда лекарственных растений (настой листьев смородины черной, настой листьев брусники, хофитол, БАД левинасан-1, напиток на основе сока БАД «Алоэ – вера чистый», папаин) независимо от способов их доставки в организм способствуют ускорению ИГТ и ЛД в тонкой кишке и ее брыжейке у мышей. Следовательно, одним из механизмов широкого спектра лечебного эффекта фитосредств может быть стимуляция ИГТ и ЛД в тканях. Полученные результаты аргументируют целесообразность использования лимфостимулирующего эффекта изученных лекарственных растений в комплексном лечении и реабилитации пациентов с различными функциональными расстройствами в организме при неспецифических для лимфатической системы заболеваниях.

Литература

1. Банин, В.В. Механизмы обмена внутренней среды./В.В. Банин// М.:Изд-во РГМУ. – 2000.- 278 с.
2. Бородин, Ю.И. Фитотерапия в оптимизации структуры и функции лимфатических узлов геронтов в условиях экологического кризиса / Ю.И.Бородин, О.В.Горчакова, В.Н.Горчаков // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, т. 12, № 1(8), 2010 – С. 2015-2018.
3. Горчаков, В.Н. Биофлавоноиды – как корректоры гомеостаза. Лимфология: эксперимент, клиника. – Труды ИКиЭЛ СО РАМН. /Под ред. Ю.И. Бородина, В.Н. Горчакова.- Новосибирск, 1995. – Т.3. – С. 116 – 125.
4. Казначеев, В.П. Этюды к теории общей патологии./ В.П. Казначеев, М.Я. Субботин // – Новосибирск, 2006. – Издание 2. – 255 с.
5. Новый уровень лечения и оздоровления. Общеклиническая лимфология и оздоровительная медицина. – Издание 3, дополненное. /Под. ред Ю.М.Левина.- М., 2008. – 300 с.

6. Левин, Ю.М. Прорыв в эндоэкологическую медицину / Ю.М. Левин. – М., 2007. – Том 2. – 200 с.
7. Левин, Ю.М. Эндоэкологическая медицина и эпицентральная терапия./ Ю.М. Левин. – М., 2000. – 343 с.
8. Попова, С.А. Возрастные изменения функций лимфатической системы при экзогенной интоксикации и пути их коррекции. / С.А. Попова, Л.П. Свиридкина, С.Г. Топорова // Успехи геронтологии. – 2008. – №1. – С. 122-126.
9. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных / Приказ МЗ СССР от 12 августа 1977г. № 775.
10. Свиридкина, Л.П. Коррекция функций лимфатической системы БАД «левинасан-1» у больных ИБС пожилого возраста / Л.П. Свиридкина, А.В. Махнева С.Г. Топорова // Альманах «Геронтология и гериатрия». – Выпуск 7. – 2007. – С. 192 – 201.
11. Эндоэкологическая реабилитация в комплексном санаторно-курортном лечении больных ИБС пожилого возраста. / Л.П. Свиридкина [и др.]//Альманах геронтология и гериатрия. – Выпуск 8. – Москва, 2009. – С. 112-115.
12. Топорова, С.Г. Лимфостимуляторы растительного происхождения (Обзор) / С.Г. Топорова, Ю.М. Левин, Л.П. Свиридкина //Альманах «Геронтология и гериатрия». – Выпуск 5. – Москва, 2006. – С. 130-139.
13. Zutphen, L.F. Principles of laboratory animal science./ L.F. Zutphen, V. Baumans, A.C. Baynen // Amsterdam: Elsevie, 1993. –P. 38.

INFLUENCE OF SOME HERBS ON THE INTERSTITIAL HUMORAL TRANSPORT SPEED AND THE LYMPHATIC DRAINAGE OF TISSUES

L.P. SVIRIDKINA¹
S.G. TOPOROVA²

*¹⁾ Peoples' Friendship University
of Russia*

*²⁾ Russian State Medical
University "Scientific Clinical
Center of Gerontology", Moscow*

e-mail: sviridkina@mail.ru

In acute experiments at 380 white mice under anesthesia by means of in vivo microscopy method it is shown that various galenic forms of some herbs and biologically active supplements, besides their known medical effects can significantly accelerate interstitial humoral transport and lymphatic drainage of tissues, regardless of the ways of their introduction into an organism. The expediency of their inclusion in complex treatment and rehabilitation of patients with various disorders is argued.

Key words: herbs, stimulation, a lymphatic drainage, of interstitial humoral transport.

УДК 615.099.08+615.322-57.084.1

ИЗУЧЕНИЕ АНТИТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОЛЕЙ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

А.В. БУЗЛАМА¹
Ю.Н. ЧЕРНОВ²
Ю.М. ДРОНОВА²
М.А. АСТАНИНА²

¹⁾ Воронежский
государственный
университет

²⁾ Воронежская
государственная
медицинская академия
им.Н.Н. Бурденко

e-mail:
buzlamaa@yandex.ru

Статья посвящена экспериментальным доклиническим исследованиям антитоксической активности объектов природного происхождения – солей гуминовых кислот, получаемых из лигнина, сапропелей и леонардита. Исследования проведены на 5 моделях интоксикаций 2-х различных категорий: психотропными лекарственными веществами (клозапин, гексенал и мединал); индукторами свободно-радикального окисления (окисленная олеиновая кислота и мезоксалиломочевина). Установлено, что наибольшую антитоксическую активность проявляет лигногумат, причем степень его эффективности на модели гексеналового сна (снижение длительности сна на 59,7%) сопоставима с эталоном сравнения – препаратом эссенциальных фосфолипидов. При отравлении клозапином лигногумат повышает выживаемость животных (на 33,4%), улучшает клиническое состояние, снижает проявления цитолиза гепатоцитов (снижение АлАТ до нормальных значений через 96 часов), наиболее эффективной является схема комбинированной терапии, включающая лигногумат и поливинилпирролидон. При интоксикации окисленной олеиновой кислотой и мезоксалиломочевинной лигногумат дозозависимо и с учетом схемы введения повышает выживаемость животных (максимально на 40-60%), предотвращает снижение массы тела в раннем посттоксическом периоде. Таким образом, дезинтоксикационная активность лигногумата обусловлена способностью повышать антитоксическую функцию печени и антирадикальными свойствами.

Ключевые слова: гуматы, гуминовые вещества, отравления, интоксикации, фармакология.

Введение. Поиск новых дезинтоксикационных лекарственных средств является актуальной задачей современной фармакологии, так как с каждым годом увеличивается перечень известных токсических соединений всех категорий, в том числе сохраняется высокая частота встречаемости интоксикаций лекарственными веществами [5]. Одним из наиболее широко применяемых дезинтоксикационных средств группы адсорбентов является лигнин [6], содержащийся например, в таком известном лекарственном препарате как полифепан. Продуктами гидролиза лигнина являются гуминовые вещества их соли (гуматы), однако в настоящее время монокомпонентные лекарственные препараты солей гуминовых кислот не зарегистрированы в РФ. Известна способность гуминовых веществ связывать различные субстраты, что обычно характеризуется как дезинтоксикационная активность, реализующаяся на физическом уровне (адсорбция), а так же путем химических и физико-химических взаимодействий (ионообмен, комплексообразование и др.) [1]. Следует предположить большую эффективность и больший антитоксический спектр активности гуминовых веществ по сравнению с простыми физическими адсорбентами. Однако, комплексообразующие свойства гуминовых веществ известны в основном из области химии и агрохимии. Напротив, в отношении организма млекопитающих и человека свидетельства их антитоксического действия крайне ограничены, включая, например, экспериментальные данные о способности торфяного гумата натрия снижать гибель животных при интоксикациях стрихнином, фенилгидразином и тетрахлорметаном [3]. В связи с вышеизложенным, актуальным представляется дальнейшее изучение различных компонентов антитоксической активности солей гуминовых кислот.

Цель исследования – изучение антитоксической активности солей гуминовых кислот различного происхождения на экспериментальных моделях интоксикаций токсическими агентами двух различных категорий: 1 – психотропными

лекарственными веществами (клозапин, барбитураты – гексенал и мединал); 2 – индукторами процессов свободно-радикального окисления (окисленная олеиновая кислота и мезоксалиломочевина).

Выбор моделей интоксикаций клозапином и барбитуратами обусловлен высоким удельным весом отравлений психотропными средствами в общей структуре лекарственных отравлений [5], что свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска лекарственных средств антитоксического действия. Выбор моделей свободно-радикальной патологии обусловлен с одной стороны – универсальностью механизма свободно-радикального повреждения клеток при различных патологических процессах, в т.ч. при острых отравлениях психотропными средствами, включая клозапин [4] и, с другой стороны, сведениями об антиоксидантной активности солей гуминовых кислот [8].

Материалы и методы исследования. Объектами исследования являлись: раствор солей гуминовых кислот, получаемых при гидролизе лигнина (экспериментальный препарат, условно названный лигногумат), натриевые и калиевые соли гуминовых кислот, получаемые из бурого угля (гумат леонардита), натриевые соли гуминовых кислот, получаемые из придонных пресноводных грязей (сапропелевый гумат). Исследования проведены в экспериментах на 350 лабораторных животных, из них 220 крыс и 130 мышей.

Для моделирования отравлений психотропными средствами использовали интоксикацию атипичным нейрелептиком клозапином (субстанция-порошок Азалептин, производства ОАО «Органика», Россия); модели наркотического сна, вызываемого барбитуратами – 5,5-диэтилбарбитуратом натрия (субстанция-порошок Мединал, производства «Усолье-Сибирский ХФЗ», Россия) и 1,5-диметил-5 (циклогексен-1-ил)-барбитуратом натрия (порошок Гексенал, производства «Рижский ХФЗ», Латвия). Модель гексеналового сна [7] использовали в качестве скрининговой тест-модели, позволяющей выбрать из трех изучаемых объектов один наиболее перспективный для дальнейших исследований. В качестве моделей интоксикаций, связанных с активацией свободно-радикальных процессов в организме были выбраны интоксикация мезоксалиломочевинной и окисленной олеиновой кислотой. Окисленную олеиновую кислоту получали по методу Ю.Б. Кудряшова, 1964 [2] из цис-9-октадеценовой кислоты (кислота олеиновая, производства ЗАО «Вектон», Россия). Мезоксалиломочевину (химический реактив Аллоксана тетрагидрат, производства «Sigma-Aldrich Chemie GmbH», Швейцария) вводили в виде 3,0% водного раствора. Для получения острых интоксикаций экспериментально подбирали дозы токсикантов, приближающиеся к LD₅₀.

Животные находились в условиях вивария при равнозначных стандартных параметрах содержания и кормления. Исследования проводились при соблюдении общепринятых международных принципов по гуманному обращению с лабораторными животными согласно Хельсинской декларации и Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой хлороформного наркоза. Математическая обработка результатов проводилась методами медико-биологической статистики с расчетом средних значений, ошибки среднего и достоверности изменений при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. Скрининг антитоксической активности экспериментальных препаратов солей гуминовых кислот проводили на модели «гексеналовая проба», позволяющей по способности сокращать длительность наркотического сна определить влияние препаратов на антитоксическую функцию печени. Исследования проведены на 30 белых беспородных крысах самцах массой тела 320,5±5,0 г; 5 групп (по 6 животных в каждой), из которых 1 являлась контрольной (здоровые животные, которым вводили только гексенал), 4 группы – опытных. Одна опытная группа – для препарата сравнения, в качестве которого выбрали эталонный гепатопротектор, содержащий эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) – препарат Эссенциале Н (производства «A.Nattermann and Cie., GmbH», Германия). Три опытных группы для изучаемых экспериментальных препаратов – гумата леонардита, сапропелевого гумата и лигногумата. Гексенал вводили в виде 4,0% водного раствора



однократно внутривенно в дозе 60,0 мг/кг, что эквивалентно объему 0,35 мл/300 г массы тела крысы. ЭФЛ вводили в виде официального раствора однократно подкожно за 24 часа до введения гексенала в дозе 80,0 мг/кг. Изучаемые препараты вводили в виде водных растворов 1,0% концентрации в дозе 10,0 мг/кг однократно за 40 минут до введения гексенала; гуamat леонардита и сапропелевый гуamat – перорально; лигногуamat – внутримышечно. Основным критерий эффективности – продолжительность сна, которую определяли как разницу между временем засыпания и временем пробуждения. Дополнительный критерий – длительность периода засыпания (латентный период сна – $T_{лат}$), которую рассчитывали как разницу во времени между введением гексенала и регистрацией собственно сна. Время засекали при помощи секундомера. Препарат считали обладающим антитоксической активностью в случае, если он обеспечивал снижение длительности сна по сравнению с контрольной группой животных. Общее время непрерывного наблюдения – 120 минут. Установлено, что средняя длительность гексеналового сна у здоровых животных контрольной группы составила $73,57 \pm 11,66$ мин. При этом в контрольной группе максимальная длительность сна не превышала 120 минут, длительность латентного периода сна составляла $5,00 \pm 0,43$ мин, причем достоверных значимых различий по $T_{лат}$ между контрольной и опытными группами выявлено не было. Препарат-эталон сравнения ЭФЛ обеспечивал достоверное снижение длительности сна на 58,1% по сравнению с контролем (табл. 1). На фоне влияния гуамата леонардита выявлено снижение длительности сна на 41,8%, при применении сапропелевого гуамата – на 31,8%, что незначительно уступает эффективности ЭФЛ. Под воздействием лигногуамата выявлено достоверное снижение длительности сна на 59,7%, что сопоставимо с эффектом эталона сравнения – ЭФЛ. Кроме того, при клинических наблюдениях за животными данной опытной группы установлено, что 33,3% животных (2 из 6 подопытных) не уснули вообще. Таким образом, на модели гексеналового сна доказана способность гуамата леонардита, сапропелевого гуамата и лигногуамата снижать длительность наркотического сна, вызываемого барбитуратами, что характеризует их антитоксическую активность. Наиболее выраженный антитоксический эффект характерен для лигногуамата, причем степень его эффективности сопоставима с эффектом эталона сравнения – препаратом эссенциальных фосфолипидов. В связи с вышеизложенным, в качестве перспективного объекта для дальнейшего изучения антитоксической активности был выбран именно лигногуamat.

Таблица 1

Влияние гуминовых препаратов на длительность «гексеналового сна»

Показатель	Контроль	Эталон сравнения – ЭФЛ	Гуamat леонардита	Лигногуамат	Сапропелевый гуamat
$T_{лат.}$, мин	$5,00 \pm 0,43$	$5,98 \pm 0,34$	$5,80 \pm 1,35$	$4,75 \pm 0,25$	$5,33 \pm 0,56$
разница с контролем, %	–	+19,6	+16,0	-5,0	+6,7
Длительность сна, мин.	$73,57 \pm 11,66$	$30,8 \pm 2,96^{**}$	$42,80 \pm 9,42$	$29,67 \pm 11,96^*$	$50,17 \pm 14,47$
разница с контролем, %	–	-58,1	-41,8	-59,7	-31,8
Кол-во уснувших животных, %	100,0	100,0	100,0	66,6	100,0

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении с контролем.

На модели мексеналового сна целью исследования являлось подтверждение способности солей гуминовых кислот влиять на антитоксическую функцию печени и индуцировать метаболизм производного барбитуровой кислоты длительного действия – мексенала. Исследования проведены на 20 самцах белых мышей массой тела $20,5 \pm 5,6$ г; 3 группы – интактная ($n=7$, здоровые животные), контрольная ($n=6$, вводили мексенал без введения других веществ), опытная ($n=7$, вводили лигногуamat до



введения мидинала). Мидинал вводили в виде 1,0% водного раствора в дозе 250,0 мг/кг однократно подкожно, что соответствует максимальной терапевтической дозе для человека. Животным опытной группы вводили лигногумат в дозе 10,0 мг/кг однократно внутримышечно за 1 час до введения мидинала. Оценку эффективности проводили по способности уменьшать длительность мидиналового сна. Установлено, что в контрольной группе животных длительность латентного периода сна составила $29,00 \pm 1,70$ минут, общая длительность сна не превышала 24 часов, через 4 часа количество проснувшихся животных составило 20,0%. Лигногумат вызывал незначительное снижение $T_{лат}$ на 3,9%. Через 4 часа на фоне применения лигногумата выявлена тенденция к увеличению количества проснувшихся животных на 8,6%, при этом общая длительность сна животных, проснувшихся в течение первых 4-х часов являлась достоверно меньшей на 21,5%, чем в контроле (табл. 2). Через 18 часов все животные (100,0%) опытной и контрольной групп пробудились самостоятельно, летальности не выявлено. Таким образом, подтверждена способность лигногумата уменьшать продолжительность наркотического сна, вызываемого мидиналом, что следует расценивать как проявление его антитоксических свойств.

Таблица 2

Влияние лигногумата на длительность «мидиналового сна»

Показатель	Контроль	Лигногумат
$T_{лат.}$, мин	$29,00 \pm 1,70$	$27,86 \pm 2,07$
разница с контролем, %	–	-3,9
Кол-во проснувшихся животных через 4 ч, %	20,0	28,6
Длительность сна животных, проснувшихся в течение 4-х часов, мин.	$190,50 \pm 14,50$	$149,50 \pm 13,50^*$
разница с контролем, %	–	-21,5

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий при сравнении с контролем.

На модели отравления нейрорептиком клозапином целью исследования являлось подтверждение антитоксических свойств лигногумата при отравлениях психотропными средствами. Исследования проведены на 60 самцах белых крыс массой тела $180,0 \pm 20,0$ г; 5 групп по 12 голов в каждой. Интоксикацию моделировали путем введения клозапина однократно внутрижелудочно в виде 2,5% раствора на пропиленгликоле в дозе 200,0 мг/кг, приближающейся к LD_{50} . Контрольной группе животных после введения клозапина не вводили никакие вещества. Одной из опытных групп животных вводили препарат-эталон сравнения, в качестве которого использовали средство базисной дезинтоксикационной терапии – поливинилпирролидон (препарат Гемодез, производства ОАО «Биохимик», Россия) в дозе 6,0 мг/кг внутривенно трехкратно через 2 ч, 24 ч и 48 ч после отравления. Животным 3-х других опытных групп на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном дополнительно вводили лигногумат двукратно внутримышечно через 2 ч и 48 ч после отравления в дозах 50,0 мг/кг, 25,0 мг/кг или 12,5 мг/кг. Критерий эффективности – выживаемость животных. Установлено, что в контрольной группе острая интоксикация клозапином вызывала гибель 66,7% животных. Препарат базисной терапии поливинилпирролидон в монотерапии предотвращал гибель животных на 16,7%, равное предотвращение летальности выявлено при комбинации поливинилпирролидона с лигногуматом в дозе 25,0 мг/кг. Комбинированная терапия поливинилпирролидоном и лигногуматом в дозе 50,0 мг/кг повысила выживаемость на 8,4%. Наиболее эффективной оказалась схема комбинированной терапии, включающая поливинилпирролидон и лигногумат в дозе 12,5 мг/кг, что обеспечило значительное повышение выживаемости животных на 33,4% (табл. 3).

Дополнительно, на модели острой интоксикации клозапином проводили оценку влияния лигногумата на общее клиническое состояние животных и потенциальное влияние на предотвращение повреждения функций печени, вызываемых клозапином. Исследование проведено на 60 крысах-самцах массой $180,5 \pm 15,0$ г, 3 группы по 20 голов в каждой – контрольная и 2 опытных (для эталона сравнения и лигногумата).



Для оценки влияния на общее клиническое состояние животных определяли продолжительность токсического сна и степень угнетения рефлексов положения (оценивали по 4-балльной шкале через 12 ч после введения клозапина, т.е. в период развернутой клинической картины отравления).

Таблица 3

Влияние лигногумата на выживаемость животных при интоксикации клозапином

Группа	Выживаемость, %
Контроль (интоксикация клозапином)	33,3
Эталон сравнения (поливинилпирролидон)	50,0
Комбинированная терапия – схема 1 (поливинилпирролидон+лигногумат 50,0 мг/кг)	41,7
Комбинированная терапия – схема 2 (поливинилпирролидон+лигногумат 25,0 мг/кг)	50,0
Комбинированная терапия – схема 3 поливинилпирролидон+лигногумат 12,5 мг/кг)	66,7

Состояние функции печени оценивали по активности фермента аланинаминотрансфераза (АлАТ) в сыворотке крови, забор крови проводили из хвостовой вены через 24 и 96 часов после введения клозапина. Схема моделирования интоксикации являлась аналогичной предыдущему эксперименту, препаратом-эталонем сравнения так же являлся поливинилпирролидон (схему см. выше). Опытной группе животных после введения клозапина на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном вводили лигногумат в оптимальной дозе, выбранной по результатам предыдущего этапа исследований – 12,5 мг/кг двукратно внутримышечно через 2 ч и 48 ч после отравления. Установлено, что на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном продолжительность сна снизилась на 13,3%, сопоставимый результат получен при комбинированной терапии поливинилпирролидоном и лигногуматом – продолжительность сна уменьшилась на 18,4% по сравнению с контролем. Степень угнетения рефлексов положения на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном являлась достоверно меньшей на 11,5% по сравнению с контролем, в группе комбинированной терапии (поливинилпирролидон и лигногумат) – достоверно меньшей на 20,3%. Установлено, что через 24 ч после получения модельного отравления в контрольной группе животных активность АлАТ являлась повышенной на 37,4% по сравнению с нормальными значениями в интактной группе, что следует интерпретировать как неспецифический маркер синдрома цитолиза гепатоцитов, индуцированного клозапином. На фоне базисной терапии поливинилпирролидоном выявлено повышение АлАТ на 33,1%, в группе комбинированной терапии поливинилпирролидоном и лигногуматом – на 29,6%. Через 96 ч активность АлАТ в контрольной группе достоверно превышала нормальные значения на 15,0%, на фоне монотерапии поливинилпирролидоном – на 8,4% сравнению с интактом, тогда как при использовании лигногумата соответствовала нормальным значениям. Таким образом, на модели отравления клозапином установлено, что дополнительное назначение лигногумата на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном позволяет снизить летальность, улучшить клиническое состояние животных и уменьшить явления цитолиза гепатоцитов, что в целом следует интерпретировать как проявление антитоксической активности лигногумата.

На модели интоксикации окисленной олеиновой кислотой исследования проведены на 110 белых мышах самцах массой тела $19,0 \pm 3,5$ г; 11 групп по 10 мышей в каждой – 1 контрольная, 1 интактная и 9 опытных групп, различающихся дозами и схемой введения лигногумата по отношению к токсиканту. Экспериментально подобрана доза окисленной олеиновой кислоты, приближающаяся к ЛД₅₀ (вызывающая 50-60%-ную смертность животных в течение 3-х суток), которая составила 25,0 мл/кг (объем 0,5 мл на 20 г массы тела мыши). Мышам интактной группы вводили однократно внутривентрально неизмененную олеиновую кислоту, в данной группе летальный эффект отсутствовал при наблюдении в течение 3-х суток. Животным контрольной группы однократно внутривентрально вводили окисленную олеиновую кислоту в дозе 25,0 мл/кг. Животным опытных групп вводили 5,0% водный раствор лигногумата в дозах 1,0, 10,0, и 100,0 мг/кг, однократно внутримышечно по трем различным схемам – за 1, 6 или 24 часа до введения окисленной олеиновой кислоты. Эффективность лигногумата оценивали по способности предотвращать

гибель животных. Общая продолжительность наблюдений – 72 часа. Установлено, что в контрольной группе в результате токсического действия окисленной олеиновой кислоты гибель животных наблюдается начиная с 18 часов и постепенно увеличивается, достигнув 60,0% летальности через 3-е суток. Введение лигногумата за 1 час до окисленной олеиновой кислоты оказалось неэффективным, т.к. защитный эффект начинал проявляться лишь через 60-70 часов, составив 10-20% для малых доз препарата, что вероятно связано со слишком коротким периодом, прошедшим от момента введения препарата до остро токсического воздействия. Введение лигногумата за 6 часов до токсиканта привело к снижению летальности на 10,0% (для дозы 10,0 мг/кг). Наиболее выраженный антитоксический эффект наблюдался при введении лигногумата в дозе 1,0 мг/кг за 24 часа до введения окисленной олеиновой кислоты, эффективность начинала проявляться через 30 часов (снижение летальности на 20,0%), достигая максимума через 70 часов – снижение летальности составило 40,0% (Рис. 1). Полученный результат можно расценивать как весьма существенный с учетом того, что токсикант применялся в дозе порядка ЛД₅₀. Повышение дозы до 10,0 и 100,0 мг/кг не приводило к повышению выживаемости, однако обеспечивало более раннее проявление защитного эффекта (через 24 часа). Таким образом, при интоксикации окисленной олеиновой кислотой выявлены антитоксические свойства лигногумата, наиболее выраженные при введении в малой дозе 1,0 мг/кг за 24 часа до окисленной олеиновой кислоты и проявляющиеся в течение 3 суток, увеличение дозы существенно не повышает эффективность препарата.

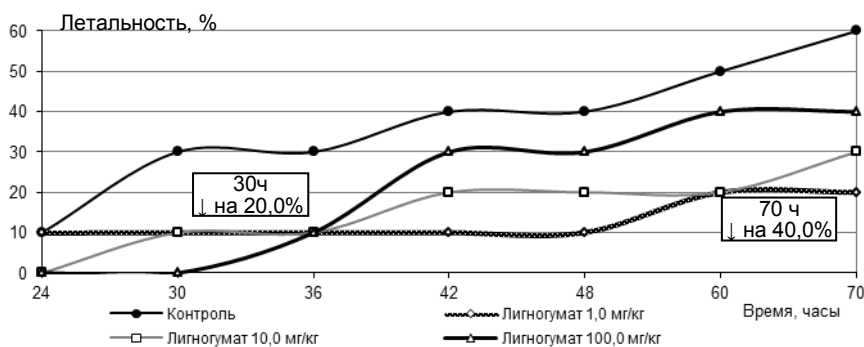


Рис. 1. Динамика выживаемости животных при введении различных доз лигногумата за 24 часа до окисленной олеиновой кислоты

На модели острой интоксикации мезоксалиломочевинной исследования проведены на 70 белых крысах самцах массой тела 160,0±25,5 г; 6 групп по 10 животных в каждой. Интоксикацию воспроизводили путем введения мезоксалиломочевины однократно подкожно в дозе приближающейся к ЛД₅₀ – 150,0 мг/кг. Животным 6 опытных групп вводили лигногумат в дозе 10,0 мг/кг однократно внутримышечно по 6 различным схемам: профилактические схемы введения – за 7, 4, 3 и 1 сутки до введения мезоксалиломочевины, лечебные схемы введения – через 1 и 24 часа после введения токсиканта. Контрольным животным через 24 часа после введения мезоксалиломочевины однократно внутримышечно вводили соответствующий объем стерильного раствора натрия хлорида 0,9%. Критерии оценки – выживаемость и изменение массы тела животных (измерялась до введения токсиканта и на 14 сутки эксперимента). Общая длительность эксперимента – 14 дней. Установлено, что общетоксическое воздействие мезоксалиломочевины вызывает гибель 60,0% животных контрольной группы начиная с 3-х по 7-е сутки после введения токсиканта (табл. 4). Схемы с введением лигногумата за 4 и 3 суток до введения токсиканта оказались не эффективными, так как летальность в данных опытных группах равнялась таковой в контроле. Средняя степень эффективности выявлена для схем с введением лигногумата через 1 час после мезоксалиломочевины (выживаемость составила 70,0%) и при введении лигногумата за 24 часа до токсиканта (выживаемость – 60,0%). Максимальной эффективностью обладает лигногумат, применяемый через 24 часа после токсиканта и за 7 суток до токсиканта, обеспечивая 100,0% выживаемость животных, что на 60,0% больше чем в контроле.



Таблица 4

Влияние лигногумата на выживаемость животных при острой интоксикации мезоксалиломочевинной

Группы	Выживаемость, %
Контроль	40,0
Профилактические схемы введения – до введения мезоксалиломочевинной	
Лигногумат за 7 суток	100,0
Лигногумат за 4 суток	40,0
Лигногумат за 3 суток	40,0
Лигногумат за 1 сутки	60,0
Лечебные схемы введения – после введения мезоксалиломочевинной	
Лигногумат через 1 час	70,0
Лигногумат через 24 часа	100,0

Установлено, что к 14 дню наблюдений в контрольной группе животных снижение массы тела составило 19,9% по сравнению с исходным. Схемы с профилактическим введением лигногумата за 7, 4 и 3 суток до мезоксалиломочевинной оказались малоэффективны. На фоне применения лигногумата за 24 часа до мезоксалиломочевинной наблюдалось предотвращение снижения массы тела на 14,2% по сравнению с контролем, при введении препарата через 1 час после токсиканта – на 12,6%. Введение лигногумата через 24 часа после мезоксалиломочевинной оказалось наиболее эффективным, так как полностью предотвращало снижение массы тела и более того обеспечило ее нарастание на 5,3% по отношению к исходным значениям по группе, что является физиологичным для животных данного возраста. Таким образом, при интоксикации мезоксалиломочевинной установлены антитоксические свойства лигногумата в дозе 10,0 мг/кг при его введении через 24 часа после мезоксалиломочевинной, что подтверждается повышением выживаемости животных и предотвращением снижения массы тела в посттоксическом периоде.

Обсуждение результатов, выводы. Выявлена способность солей гуминовых кислот снижать длительность наркотического сна, вызываемого барбитуратами (мединалом и гексеналом), что характеризует способность являться индукторами ферментов микросомальной монооксигеназной системы гепатоцитов семейства цитохрома P450 подсемейства CYP1A, осуществляющих как известно метаболизм барбитуратов. Наибольшую антитоксическую активность проявляет лигногумат в дозе 10,0 мг/кг, причем степень его эффективности на модели гексеналового сна (достоверное снижение длительности сна на 59,7%) сопоставима с эталоном сравнения – препаратом эссенциальных фосфолипидов.

На модели острого отравления нейрелептиком клозапином установлено, что дополнительное назначение лигногумата в дозе 12,5 мг/кг на фоне базисной терапии поливинилпирролидоном позволяет снизить летальность (на 33,4%), улучшить клиническое состояние животных и уменьшить явления цитолиза гепатоцитов.

На модели интоксикации окисленной олеиновой кислотой установлено, что лигногумат дозозависимо и с учетом схемы введения обладает антитоксическим эффектом, что подтверждается повышением выживаемости животных (максимально в малой дозе 1,0 мг/кг – на 40,0%). В связи с тем, что как известно, воздействие окисленной олеиновой кислоты в высоких дозах аналогично влиянию радиотоксинов при лучевой болезни вызывает индукцию свободно-радикальной патологии, приводящую к летальному исходу [2], антитоксические свойства лигногумата на данной модели связаны с его антирадикальной активностью, обусловленной наличием в структуре функциональных групп с восстановительными свойствами.

При острой интоксикации мезоксалиломочевинной установлена способность лигногумата повышать выживаемость (в дозе 10,0 мг/кг – на 60,0%) и обеспечивать предотвращение снижения массы тела животных в раннем посттоксическом периоде. В связи с тем, что основным механизмом общетоксического действия



мезоксалиломочевины является способность восстанавливаться до диалуроновой кислоты, которая, самоокисляется до H_2O_2 , O_2^- и OH^- , индуцирующих апоптоз клеток, имеющих слабую антиоксидантную защиту [9], антитоксические свойства лигногумата на данной модели так же вероятно связаны с его антирадикальной активностью.

В целом, выявлены антитоксические свойства солей гуминовых кислот (особенно лигногумата) в отношении отравлений психотропными лекарственными веществами и индукторами процессов свободно-радикального окисления. Механизмами антитоксической активности солей гуминовых кислот при данных типах отравлений вероятно являются способность стимулировать антитоксическую функцию печени и антирадикальная активность.

Литература

1. Адсорбционная способность в ряду гумусовых кислот пелоидов / Н.П. Аввакумова [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2006. – Т.6, вып.6. – Ч.2. – С. 1060-1065.
2. Гончаренко, Е.Н. О механизме радиомиметического действия окисленной олеиновой кислоты на организм животного / Е.Н. Гончаренко, Ю.Б. Кудряшов // Научные доклады Высшей школы. Биологические науки, 1964. – №2. – С. 88-90.
3. Лотош, Т.Д. Экспериментальные основы и перспективы использования препаратов гуминовых кислот из торфа в медицине и сельскохозяйственном производстве / Т. Д. Лотош // Биологические науки. – 1991. – №10. – С. 99-103.
4. Окислительный стресс в неотложной токсикологии / Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. / Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – № 6. – С. 40-44.
5. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Е. Ю. Бонитенко [и др.] / Под ред. Ю.Ю. Бонитенко, С.П. Нечипоренко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 440 с.
6. Применение энтеросорбента лигносорб в комплексной терапии различных патологических состояний: обзор по публикациям в журнале "Эфферентная терапия" за 1995-2005 гг. / В. П. Леванова [и др.] // Эфферентная терапия. – 2006. – Том 12, N 3. – С. 12-18.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
8. Федько, И.В. К вопросу об использовании биологически активных гуминовых веществ в медицине / И.В. Федько, М.В. Гостищева, Р.Р. Исмацова // Химия растительного сырья. – 2005. – №1. – С. 49-52.
9. Szkudelski, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas / T. Szkudelski // Physiol. Res. – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 537-546.

THE EXPERIMENTAL STUDYING OF HUMIC ACID SALT'S ANTITOXIC PROPERTIES

A.V. BUZLAMA¹
U.N. CHERNOV²
U.M. DRONOVA²
M.A. ASTANINA²

¹⁾ Voronezh State University

²⁾ Voronezh State Medical
 Academ named after
 N.N. Burdenko

e-mail: buzlamaa@yandex.ru

The article concerns experimental preclinical investigation of natural substance's antitoxic properties – humic acid salt's, derived from lignin, spropel and leonardit. The investigation performed using 5 models of intoxications from 2 types: psychotropic pharmaceutical substances (clozapine, hexenal and barbital sodium); free-radical oxidation inductors (oxidized oleic acid, 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine). It was estimated that major antitoxic properties exhibit lignohumat, and the intensity of it's efficiency on the hexenal sleep model (sleep duration decrease on 59,7%) is comparable with the essential phospholipids preparation. During clozapine poisoning lignohumat increase animal's survival rate (on 33,4%), improve it's clinical state, reduce hepatocyte's cytolysis markers (normalize alanine aminotransferase in about 96 hours), the most effective is combined therapy (lignohumat and polivinilpirrolidon). In oxidized oleic acid and 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine intoxication lignohumat dose-dependent and according to introduction scheme increase animal's survival rate (on 40-60% maximal), prevent body weight's decrease during post-toxic period. Thus, lignohumat's disintoxication activity is conditioned by it's ability to enhance the liver's antitoxic ability and it's antiradical features.

Key words: humic acid salt's, humic substances, poisoning, intoxication, pharmacology.



ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКИСИ АЗОТА У СПОРТСМЕНОК-ВОЛЕЙБОЛИСТОК

Ф.И. СОБЯНИН
И.К. АРИСТОВА
Н.А. РУДЫХ
М.И. ЧУРНОСОВ

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: aristova@bsu.edu.ru

В работе исследуются полиморфные варианты генов ангиотензин превращающего фермента (ACE) и эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) у спортсменок, занимающихся волейболом. Установлены частоты распределения полиморфизмов этих генов у спортсменок-волейболисток. Выполнен сравнительный анализ полученных данных с частотами распределения аллельных вариантов генов ACE и eNOS в популяционном контроле.

Ключевые слова: полиморфизм гена eNOS, полиморфизм гена ACE, спортсменки-волейболистки.

На сегодняшний день определение генетической предрасположенности спортсмена – одно из самых перспективных направлений развития современного спорта. Изучение генов позволит выявить факторы и причины, способствующие достижению спортсменами высоких результатов, что в дальнейшем даст информацию для формирования критериев, позволяющих осуществлять наиболее эффективный профессиональный отбор претендентов [1, 2, 3]. В настоящее время выявлены генетические маркеры, или гены предрасположенности, тесно ассоциированные с развитием и проявлением различных физических качеств [4]. Основным генетическим маркером, связь которого со спортивными результатами в разных видах спорта убедительно доказана в исследованиях последних лет, остается ген ангиотензин превращающего фермента (ACE) [5, 9]. Наряду с данным геном наиболее вероятным кандидатом на роль генетического маркера, который ассоциирован со спортивной успешностью, является и ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), определяющий функции сердечно-сосудистой системы [8, 10].

Цель исследования состояла в выявлении и анализе полиморфизма двух генов: ангиотензин превращающего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота у спортсменок-волейболисток.

Исследуемую выборку составила 31 спортсменка-волейболистка. В популяционную выборку (контроль) входило 492 жителя Центральной России [7].

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены индивида. Забор венозной крови производили в пробирки с консервантом, содержащим 0,5М раствор ЭДТА (рН=8.0) и хранили при температуре 4°C не более одной недели. ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции.

Проведено типирование двух генетических систем: инсерционно-делеционный



полиморфизм гена ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и VNTR-полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS). Анализ локуса ACE проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров (табл. 1). Реакция осуществлялась в 25 мкл общего объема смеси, содержащей 67 мМ трис-НСl (рН=8,8), 2,5мМ MgCl₂, 0,1 мкг геномной ДНК, по 10 пМ каждого праймера, по 200 мкМ dATP, dGTP, dCTP, dTTP и 1 единицу активной Taq-полимеразы. После денатурации (5 мин при 95°C) выполняли 33 цикла амплификации по схеме: денатурация – 40 сек при 94°C; отжиг праймеров – 40 сек при 57°C; элонгация – 30 сек при 72°C. Затем пробы выдерживали 6 мин при 72°C и охлаждали. Продукты амплификации разделяли в 2%-ном агарозном геле, окрашенным бромистым этидием, в течении 20 минут при 200V. В качестве электрофорезного буфера использовали 1xTAE (трис-ацетатный буфер). Затем пробы идентифицировали в проходящем УФ-свете. При анализе амплифицируемых фрагментов применяли следующую номенклатуру аллелей: аллель I (490 пн) – наличие (инсерция) Alu-повтора, аллель D (190 пн) – его отсутствие (делеция). Анализ полиморфизма гена eNOS проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров (табл. 1). Реакция осуществлялась в 12,5 мкл общего объема смеси, содержащей 33 мМ трис-НСl (рН=8,8), 1,25 мМ MgCl₂, 0,1 мкг геномной ДНК, по 5 пМ каждого праймера, по 100 мкМ dATP, dGTP, dCTP, dTTP и 1 единицу активной Taq-полимеразы. После денатурации (5 мин при 95°C) выполняли 30 циклов амплификации по схеме: денатурация – 1 мин при 94°C; отжиг праймеров – 1 мин при 56°C; элонгация – 1 мин при 72°C. Затем пробы выдерживали 5 мин при 72°C и охлаждали. Продукты амплификации анализировали в 2%-ном агарозном геле, окрашенным бромистым этидием в течение 1 часа 30 минут при 100V. В качестве электрофорезного буфера использовали 1xTAE (трис-ацетатный буфер). Затем пробы идентифицировали в проходящем УФ-свете. При анализе амплифицируемых фрагментов применяли следующую номенклатуру аллелей: аллель 4a (393 пн) – 4 копии 27-членного повтора, аллель 4b (420 пн) – 5 копий 27-членного повтора.

Таблица 1

Структура праймеров, использованных для генотипирования ДНК-маркеров методом ПЦР

Название локуса	Последовательность праймеров	Литературный источник
ACE	5'- ctg gag acc act ccc atc ctt tct -3' 5'- gat gtg gcc atc aca ttc gtc aga-3'	[6]
eNOS	5'-agg ccc tat ggt agt gcc ttt-3' 5'-tct ctt agt gct gtg gtc ac-3'	[10]

Расчет фенотипических, генных частот, наблюдаемой (H_o) и ожидаемой (H_e) гетерозиготности, индекса фиксации Райта (D) проводили стандартными методами [6]. Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайберга (HWE), применяли критерий χ^2 .

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.0.

Исследование полиморфизма локуса ACE выявило, что среди спортсменов-волейболисток наиболее часто встречался гетерозиготный генотип ID (58,07%). На долю гомозиготных генотипов II и DD приходилось, соответственно 19,35% и 22,58%. Результаты сравнительного анализа полученных данных с популяционной выборкой (I/I – 24,19%, I/D – 48,38%, D/D – 27,43%) весьма близки. В то же время в группе спортсменок можно отметить увеличение частоты встречаемости гетерозигот (генотип I/D), которое произошло за счет снижения количества гомозигот генотипа DD и генотипа II, однако различия не достигли значимого уровня ($\chi^2=2,68$; $p>0,05$). Следует отметить, что и в группе спортсменок-волейболисток, и в контроле наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому согласно равновесию Харди-



Вайнберга. Частоты аллелей ACE*I и ACE*D по данному гену среди спортсменов и в популяционной выборке оказались одинаковы (0,48 и 0,52 соответственно) (таб.2).

При изучение полиморфизма гена eNOS получено следующее распределение частот генотипов у спортсменов-стрелков: генотип 4a4a – 0%, генотип 4a4b – 25,81% и генотип 4b4b – 74,90%. В популяционной выборке частоты генотипов распределились следующим образом: генотип 4a4a – 3,84%, генотип 4a4b – 32,20% и генотип 4b4b – 63,96%. Сравнительный анализ распределения генотипов локуса eNOS среди спортсменок и в популяционном контроле достоверных различий не выявил. Однако следует отметить, что в группе спортсменок не обнаружен генотип 4a4a. Распределение наблюдаемых генотипов среди спортсменов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,09-0,72$; $p>0,05$).

Таблица 2

Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и VNTR-полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) среди спортсменок, занимающихся волейболом и в популяционном контроле

Локусы, показатели генетической изменчивости		Спортсменки-волейболистки (n=31)	Популяция [7] (n=492)	
I/D ACE	ΣN	31	463	
	$N_o(N_e)$	II	6 (7,26)	112 (108,37)
		ID	18 (15,48)	224 (231,30)
		DD	7 (8,26)	127 (123,37)
	$\chi^2(HWE) (p)$	0,81 (>0,05)	0,46 (>0,05)	
	$H_o (H_e)$	0,53 (0,50)	0,48 (0,49)	
	D (t)	+0,16 (0,11)	-0,03 (0,67)	
	ACE*I	0,48	0,48	
ACE*D	0,52	0,52		
4a/4b eNOS	ΣN	31	469	
	$N_o(N_e)$	4a4a	0 (0,52)	18 (18,64)
		4a4b	8 (6,97)	151 (149,72)
		4b4b	23 (23,52)	300 (300,64)
	$\chi^2(HWE) (p)$	0,68 (>0,05)	0,03(>0,05)	
	D (t)	+0,15 (0,33)	+0,01 (0,10)	
	$H_o (H_e)$	0,23 (0,26)	0,31 (0,32)	
	eNOS*4a	0,13	0,20	
eNOS*4b	0,87	0,80		

Примечание: ΣN – объем выборки, N_o – наблюдаемое распределение генотипов, N_e – ожидаемое распределение генотипов, H_o – наблюдаемый уровень гетерозиготности, H_e – ожидаемый уровень гетерозиготности, D – индекс фиксации Райта (отношение между наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготностью).

При анализе аллельного полиморфизма локуса идентифицировано 2 аллеля с числом повторов 4 (аллель a) и 5 (аллель b). В группе спортсменок частоты аллелей eNOS*a и eNOS*b составили соответственно 0,13 и 0,87 (таб.2). Выявлена более высокая частота аллеля eNOS*b (0,87%) по сравнению с популяционной выборкой (0,80). Однако данные различия не достигли достоверного уровня.

Таким образом, для локусов ACE и eNOS значимых взаимосвязей с уровнем спортивных результатов у спортсменок-волейболисток не обнаружено. Однако следует отметить, что полученные результаты носят предварительный характер. Данное исследование будет продолжено на более многочисленной выборке волейболисток с

применением более широкого спектра генетических полиморфных систем, которые могут быть связаны с уровнем спортивных результатов у спортсменов, занимающихся волейболом.

Литература

1. Рогозкин, В.А. Перспективы использования ДНК-технологий в спорте / Ахметов И.И. Астратенкова И.В. // Теория и практика физической культуры. – 2006. – № 7. – С. 45-47.
2. Евсеев, С.П. Заметки с европейского колледжа спортивных наук/ Рогозкин В.А., Шелков О.М. // Адаптивная физическая культура. – 2007. – № 3.- С. 37-41.
3. Ахметов, И.И. Ассоциация полиморфизмов генов с типом мышечных волокон / Астратенкова И.В., Дружевская А.М., Комкова А.И., Любаева Е.В., Таракан П.П., Шенкман Б.С., Рогозкин В.А. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 7. – С. 882-892.
4. Ahmetov, I.I. The use of molecular genetic methods for prognosis aerobic and anaerobic performance in athletes // Human Physiology. – 2008. – Т. 34, № 3. – С. 338-342.
5. Wang, X. Effects of angiotensinogen and angiotensin II type I receptor genes on blood pressure and left ventricular mass trajectories in multiethnic youth / Zhu H., Dong Y. et al. // Hum. Genet. – 2006. – № 9 (3). – P. 393-402.
6. Спиридонова, М.Г. Анализ генных комплексов подверженности к коронарному атеросклерозу / Степанов В.А., Пузырев В.П., Карпов Р.С. // Генетика. – 2002. – т. 38, №3. – С. 383-392.
7. Чурносков, М.И. Описание структуры генофонда русского населения юга Центральной России / Сорокина И.Н., Лепендина И.Н., Аристова И.К., Жерлицына М.С., Песик В.Ю., Рудых Н.А., Цапкова Л.А., Ващилин В.С., Балановская Е.В. // Медицинская генетика. - 2006. – т. 5, №6 – С. 16-20.
8. Шнайдер, О.В. Влияние структурных полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента, эндотелиальной синтазы окиси азота и рецептора брадикинина 2-го типа на состояние миокарда у спортсменов и больных гипертонической болезнью / Обрезан А.Г., Макеева Е.Д. и др. // Цитология. – 2004. – № 46. – С. 69-79.
9. Ворошин, И.Н. Зависимость общей выносливости от полиморфизма гена ACE у спортсменов / Астратенкова И. В. // Физиология человека: журнал РАН. – 2008. – Т.34, №1. – С. 129-131.
10. Casas, J.P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1359-1365.

THE STUDY OF GENE POLYMORPHISMS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN ATHLETES, VOLLEYBALL PLAYERS

F.I. SOBAYNIN
I.K. ARISTOVA
N.A. RUDYH
M.I. CHURNOSOV

Belgorod National Research University

e-mail: aristova@bsu.edu.ru

The polymorphic variants of genes angiotensin converting enzyme (ACE) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) were examined in athletes, volleyball players. The frequencies distribution of these genes polymorphisms was determined in athletes. A comparative analysis of the data obtained with the frequency distribution of allelic variants of genes ACE and eNOS in the control population.

Key words: gene polymorphism eNOS, gene polymorphism ACE, athletes, volleyball players.

ФАРМАЦИЯ

УДК 615.451.16:615.322:582.689.21

ТЕХНОЛОГИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО

Г.М. ЛАТЫПОВА¹
Р.Я. ДАВЛЕТШИНА¹
В.Н. БУБЕНЧИКОВА²
З.Р. РОМАНОВА¹

¹*Башкирский государственный
медицинский университет*

²*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: primula17@rambler.ru

Разработана технология получения густого экстракта из травы первоцвета весеннего. Изучены технологические свойства сырья. Подобран метод экстрагирования. Разработана технологическая схема получения густого экстракта первоцвета весеннего.

Ключевые слова: трава первоцвета весеннего, густой экстракт, методы экстрагирования, технологическая схема получения.

Поиск новых лекарственных растений и разработка препаратов из растительного сырья приобретает в последние годы все большую актуальность. Такое внимание к названным препаратам обусловлено возможностью их длительного применения, комплексным воздействием на организм и отсутствием побочных эффектов. Сегодня в мире известно более 20 тысяч видов лекарственных растений, из них более 10% произрастает на территории Российской Федерации [1]. Изучение возможности применения отечественных лекарственных растений представляет интерес и является актуальным. Нами был изучен первоцвет весенний (*Primula veris* L.). Установлено, что данное растение имеет большой комплекс биологически активных веществ (БАВ) – флавоноидов, органических кислот, углеводов, тритерпеновых сапонинов, дубильных веществ [4]. Известно, что флавоноиды обладают антиоксидантной, мембраностабилизирующей, противоаллергической, противодиабетической, спазмолитической активностью, оказывают гипохолестеринемическое, гипотензивное действие, расширяют коронарные сосуды, а также нормализуют нарушенный обмен веществ [2]. Проведенные нами предварительные фармакологические исследования показали, что фитопрепарат из травы первоцвета весеннего обладает антиоксидантным, антигипоксантным, капилляроукрепляющим действиями [4, 5].

Целью наших исследований был подбор оптимальных условий, режимов экстрагирования и разработка технологии густого экстракта травы первоцвета весеннего (ГЭТПВ). Вид экстракта был выбран как наиболее рациональный, обеспечивающий максимальный выход полифенольных соединений.

Материалы и методы. Объектом наших исследований явилась надземная часть первоцвета весеннего. Для разработки оптимальной технологии получения густого экстракта были изучены технологические свойства лекарственного растительного сырья, подобран экстрагент, метод и условия проведения процесса экстракции. Для определения выхода суммы флавоноидов из изучаемого сырья использовали метод спектрофотометрии.

Результаты и их обсуждение. Экстрагирование высушенного и измельченного сырья, имеющего клеточную структуру, является сложным физико-химическим процессом (диффузией). Эффективность процесса экстрагирования как диффузионного процесса зависит от многих факторов, которые учитываются при выборе условий экстракции. Нами были изучены факторы, определяющие выход суммы флавоноидов: тип экстрагента, степень измельчения сырья, соотношение сырье – экстрагент. При выборе экстрагента использовали спирт этиловый различной концентрации. Выбор оптимальных параметров экстрагирования сырья контролировали по содержанию суммы экстрактивных веществ (по методике ГФ X) и суммы флавоноидов в пересчете на рутин по разработанной нами методике для листьев первоцвета весеннего [3]. Результаты исследований выбора оптимального экстрагента представлены в табл. 1

Таблица 1

Влияние экстрагента на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов из травы первоцвета весеннего

Экстрагент	Выход экстрактивных веществ, %	Выход суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
40% спирт этиловый	36,71 ± 1,10	3,86 ± 0,14
70% спирт этиловый	44,93 ± 0,91	4,12 ± 0,18
96% спирт этиловый	35,26 ± 0,98	2,44 ± 0,09

Наибольшее количество экстрактивных веществ и суммы флавоноидов извлекается 70% спиртом этиловым. Учитывая максимальный выход экстрактивных веществ из травы первоцвета весеннего, качественный состав полученных фракций, количественное содержание суммы флавоноидов, в качестве оптимального экстрагента для получения ГЭТПВ нами выбран 70% спирт этиловый.

Важным фактором, влияющим на процесс экстрагирования являются размер и характер измельчения лекарственного растительного сырья. Для выбора оптимальной степени измельчения сырья исследовали выход биологически активных веществ из сырья разной степени измельчения. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние степени измельчения сырья на выход экстрактивных веществ и суммы флавоноидов из травы первоцвета весеннего

Степень измельчения, мм	Выход экстрактивных веществ, %	Выход суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
0,5	31,52 ± 1,12	3,76 ± 0,12
1,0	44,75 ± 1,16	4,25 ± 0,14
2,0	40,12 ± 1,34	3,51 ± 0,08
3,0	38,78 ± 0,98	3,07 ± 0,11

Оптимальная степень измельчения, при которой достигается максимальное извлечение экстрактивных веществ и суммы флавоноидов – 1 мм.

Влияние на выход БАВ оказывает также соотношение сырье – экстрагент. Количество экстрагента определяет полноту извлечения биологически-активных веществ из сырья. Изучались различные соотношения сырье-экстрагент. Результаты исследований представлены в табл. 3

Установлено, что максимальное извлечение суммы флавоноидов из травы первоцвета весеннего происходит при соотношении сырье-экстрагент 1:10. Дальнейшее увеличение объема экстрагента нецелесообразно, т. к. содержание действующих веществ уменьшается.

Важными факторами, влияющими на эффективность и полноту извлечения БАВ из лекарственного растительного сырья, являются его технологические свойства: насыпная масса, сыпучесть, степень набухания, коэффициент поглощения экстрагента.



Нами изучались перечисленные показатели для определения оптимальных условий экстрагирования травы первоцвета весеннего.

Таблица 3

Влияние соотношения сырье – экстрагент на выход суммы флавоноидов из травы первоцвета весеннего

Соотношение сырье-экстрагент	Выход суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
1:3	3,15 ± 0,06
1:5	4,09 ± 0,11
1:10	4,21 ± 0,09
1:15	4,17 ± 0,14
1:20	4,15 ± 0,08

Насыпная масса (Нц) – это объемная характеристика сырья, а, именно, масса единицы объема свободно насыпанного измельченного растительного сырья. Она необходима для выбора размера экстрактора. Насыпную массу определяли отношением массы растительного сырья к его объему.

Способность растительного сырья свободно высыпаться называется сыпучестью. Этот показатель используется при выборе загружающих и дозирующих устройств. Один из методов определения сыпучести основан на измерении угла естественного откоса (φ). Угол естественного откоса определяли, насыпая измельченный материал в виде конуса на ровную поверхность и измеряя угол откоса при помощи визирной линейки или транспортира. Чем меньше угол, тем лучше сыпучесть материала.

Для расчета необходимого количества экстрагента и выбора коэффициента заполнения экстрактора следует учитывать количество жидкой фазы, остающееся в растительном материале за счет его набухания, и увеличение объема набухшего сырья. Мы определяли степень набухания и коэффициент поглощения сырья. В качестве экстрагента использовали воду очищенную и 70% спирт этиловый.

Результаты определения технологических свойств травы первоцвета весеннего представлены в табл. 4.

Таблица 4

Технологические свойства травы первоцвета весеннего

Показатель	Значение
Насыпная масса (Нц), г/см ³	0,208
Угол естественного откоса (φ), °	20
Степень набухания в воде	2,446
Степень набухания в 70% спирт этиловом	0,443
Коэффициент поглощения воды	3,447
Коэффициент поглощения в 70% спирте этиловом	1,443

При выборе метода экстрагирования одним из основных показателей является максимальное извлечение БАВ из растительного сырья. В ходе нашей работы были использованы следующие методы экстрагирования: бисмацерация, перколяция и реперколяция [1]. Бисмацерация или неоднократное настаивание сырья широко применяется в фармацевтической практике. Ее по характеру протекания можно отнести к статическим прямоточным периодическим процессам, когда свежий экстрагент подается на постепенно истощаемое сырье, процесс протекает ступенчато. Процессы перколяции и реперколяции относятся к динамическим способам экстракции, которая предусматривает движение экстрагента относительно сырья, при котором происходит удаление проэкстрагированных веществ из зоны экстрагирования или перенос в следующие слои материала.

В соответствии с результатами предыдущих исследований в качестве экстрагента использовали 70% спирт этиловый. Извлечения готовили в соотношении

1:10. Степень измельчения сырья – 1 мм. При методе бисмацерации рассчитанное количество экстрагента делили на две равные порции. Измельченное лекарственное сырье заливали первой порцией экстрагента и оставляли для настаивания на трое суток. Извлечение сливали, сырье отжимали и заливали второй порцией экстрагента и настаивали в течение 24 часов. Обе вытяжки объединяли.

Метод перколяции включал стадии набухания в течение 1 часа, мацерационной паузы – 24 часа и собственно перколяции. Скорость перколяции рассчитывалась, исходя из рабочего объема перколятора, и составляла 15 капель в минуту.

Для проведения реперколяции лекарственное растительное сырье делили на 3 равные части, которые загружались в три перколятора.

Сырье в каждом последующем перколяторе экстрагировали извлечением, полученным из предыдущего перколятора. Готовый продукт получали из последнего перколятора. Извлечения, полученные всеми описанными методами, очищали от балластных веществ отстаиванием при температуре 8°C в течение трех суток с последующим фильтрованием через бумажные фильтры для отделения хлорофилла и смолистых веществ. Очищенное спиртовое извлечение упаривали под вакуумом для отгонки экстрагента на роторном испарителе модели «ИР-1М» для получения ГЭТПВ с влажностью не более 25%.

Эффективность методов экстрагирования определяли по выходу флавоноидов. Количественное содержание флавоноидов проводили спектрофотометрическим методом в пересчете на рутин [4], результаты представлены в табл.5.

Таблица 5

Количественное содержание флавоноидов в густом экстракте травы первоцвета весеннего

№ п/п	Метод экстрагирования	Содержание флавоноидов, %
1	Бисмацерация	7,00 ± 0,051
2	Перколяция	7,68 ± 0,050
3	Реперколяция	6,47 ± 0,052

В результате сравнительных исследований установлено, что оптимальным методом экстрагирования травы первоцвета является перколяция.

В дальнейшем полученное извлечение очищали от балластных веществ отстаиванием при температуре 10°C не менее трех суток с последующим фильтрованием и сгущали под вакуумом при температуре 60-80° С до консистенции густого экстракта. Процесс получения ГЭТПВ подробно представлен на технологической схеме (рисунок).

Полученный экстракт представляет собой густую вязкую массу темно-зеленого цвета с приятным специфическим запахом, горьковатого вкуса. Густой экстракт хорошо растворим в воде, спирте этиловом, не растворим в эфире, хлороформе, бутаноле, этилацетате.

Выводы. Проведенные исследования позволили определить оптимальные значения параметров, влияющих на процесс экстрагирования биологически активных веществ из травы первоцвета весеннего. Среди них измельченность сырья, экстрагент, соотношение сырья и экстрагента, технологические свойства лекарственного растительного сырья.

На основании изучения свойств сырья и процесса экстрагирования метод перколяции был выбран как наиболее оптимальный для экстрагирования травы первоцвета весеннего.

Таким образом, нами был разработан способ и технологическая схема получения ГЭТПВ в лабораторных условиях.



Рис. Схема основных стадий получения ГЭТПВ

Литература

1. Александрова, А.Е. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / А.Е. Александрова, А.П. Арзамасцев, В.Л. Багирова и др. – Санкт-Петербург, СпецЛит, 2001. – 223 с.
2. Крикова, А.В. Биологическая активность растительных источников флавоноидов / А.В. Крикова, Н.С. Ляхова, В.С. Давыдов // Фармация. – 2006. – №3. – С.36-37.
3. Латыпова, Г.М. Исследование состава фенольных соединений первоцвета весеннего, произрастающего во флоре Башкортостана / Г.М.Латыпова, З.Р.Романова, В.Н. Бубенчикова, В.А. Катаев, Л.Т.Гильмутдинова, Г.В. Соколов // Башкирский химический журнал. – Т. 14, № 5. – 2007. – С.34-36.
4. Пат. 2342942 Российская Федерация, МПК⁵¹ А61К 36/185, А61Р 39/06. Средство растительного происхождения, обладающее антиоксидантной активностью / Латыпова Г.М., Романова З.Р., Соколов Г.В. и др.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ Росздрава. – № 2007144096/15; заявл. 16.11.07; опубл. 10.01.09, Бюл. № 1. – 8 с. с ил.
5. Романова, З.Р. Фармакогностическое исследование первоцвета весеннего и первоцвета крупночашечного: автореф. дис. ... канд.фарм.наук:(14.00.02) / З.Р. Романова; Башкирский гос. Медицинский ун-т. – Курск, 2011. – 22 с.



TECHNOLOGY FOR OBTAINING DENSE EXTRACT FROM THE HERBACEOUS PART OF PRIMULA OFFICINALIS

G.M. LATYPOVA¹

R.Ya. DAVLETSHINA¹

V.N. BUBENCHIKOVA²

Z.R. ROMANOVA¹

*¹⁾ Bashkir State Medical
University, Ufa.*

²⁾ Kursk State Medical University

e-mail: primula17@rambler.ru

The technology for obtaining a dense extract from the herbaceous part of *Primula officinalis* has been developed. Technological properties of the raw material have been studied. A method for extraction has been selected. Technological scheme for obtaining dense extract of from *Primula officinalis* has been developed.

Key words: *primula officinalis* herb, dense extract, methods of extraction, technological scheme of extraction.



УДК 615.262:32.62'226.06:543.422.3

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КВАСЦОВ ЖЖЕННЫХ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЛЕНКАХ

Н.Н. ГУЖВА
Т.Т. ЛИХОТА
Т.И. МАКСИМЕНКО
В.П. ЗАЙЦЕВ

*Пятигорская
государственная
фармацевтическая академия*

*e-mail: guzhvanikolai
@rambler.ru*

В статье изложены данные о физических свойствах квасцов алюминиево-калиевых и их применении в медицине. Для использования квасцов в стоматологических пленках требуется высокочувствительный способ их анализа. Таким методом явился метод, основанный на измерении светопоглощения комплекса алюминия с ксиленоловым оранжевым, предложенный для определения алюминия в нефелиноапатитовых рудах. Данная методика была адаптирована и оптимизирована для количественного спектрофотометрического определения квасцов жжённых. В результате предложена модифицированная методика определения квасцов. Разработанная методика была валидирована по основным показателям при количественном определении квасцов жжённых в стоматологических плёнках. Она пригодна для выполнения поставленных целей и полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: квасцы алюминиево-калиевые, квасцы жжённые, алюминий, стоматологические пленки, спектрофотометрический анализ, ксиленоловый оранжевый, модифицированная методика.

В настоящее время возрождается интерес врачей и пациентов к эффективному и недорогому терапевтическому средству для наружного применения – квасцам алюминиево-калиевым.

Квасцы представляют собой водный и безводный комплексы: $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ и $KAl(SO_4)_2$, которые называют алюминиево-калиевые квасцы и квасцы жжённые соответственно. Они обладают выраженным подсушивающим, дезинфицирующим и противозудным свойствами. В больших концентрациях квасцы обладают прижигающим и кровоостанавливающим действием. Дезинфицирующее свойство квасцов связано, во-первых, с тем, что они обездвиживают микроорганизмы (фиксируют их), а во-вторых, входящий в их состав алюминий обладает антимикробным действием.

0,5-1,0% растворы используют для глазных капель, полосканий при стоматите и гингивите. При кровоточивости десен рекомендуется протирать их порошком из жжённых квасцов и соли. Соприкасаясь с кожей, квасцы образуют коллоидную плёнку, которая защищает нервные окончания от воздействия различных раздражающих агентов, надёжно предохраняет слизистую от воздействия находящихся в ротовой полости пищеварительных ферментов [1].

Квасцы химически устойчивы, инертны и безопасны не только для кожи, но и всего организма в целом. Даже в местах раздраженной или поврежденной кожи использование квасцов не создает дискомфорта.

Нами предлагается использование квасцов жжённых для лечения слизистой полости рта в виде стоматологических пленок [2]. Для анализа квасцов в предлагаемой лекарственной форме необходим высокочувствительный способ определения последних. Спектрофотометрический анализ алюминийсодержащих соединений основан на образовании окрашенных комплексных соединений с различными реагентами.

¹ Рукавишников, В.М. Препараты алюминия в медицинской практике [Электронный ресурс]. – М., 2007. – Режим доступа: <http://www.alustin.ru>. – Загл. с экрана.

² Исследование физико-химических свойств пленкообразующих композиций на водной основе / Ю.В. Карбовская [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – Вып.63. – С.261-263.



Авторами была изучена возможность использования для количественного определения квасцов жжёных фотометрической методики, предложенной для определения алюминия в нефелиноапатитовых рудах [1]. Метод основан на измерении светопоглощения комплекса алюминия с ксиленоловым оранжевым.

Методика анализа заключалась в следующем: к извлеченному из руды определяемому соединению добавляли раствор натрия гидроксида до рН 3,5, приливали водный раствор ксиленолового оранжевого, ацетатный буферный раствор (рН 3,4-3,5), нагревали на водяной бане 2-3 мин, охлаждали, разбавляли до метки буферным раствором. Через 30 мин измеряли оптическую плотность при 555 нм относительно раствора, содержащего 0,26 мг Al_2O_3 в 50 мл. Аналогично проводили определение стандартного раствора алюминия, содержащего 0,13 мг Al_2O_3 в 1 мл.

Адаптируя приведенную методику к количественному определению квасцов жжёных, мы использовали в качестве стандартного образца квасцы алюминиево-калиевые водные ($KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$), процентное содержание которых уточняли с помощью комплексонометрического титрования.

Спектр раствора ксиленолового оранжевого в ацетатном буферном растворе (рН 3,5) представлен двумя полосами поглощения с максимумами при 274 и 445 нм. Основная полоса поглощения наблюдается в области 400-500 нм. Образование комплекса ксиленолового оранжевого с ионом алюминия (квасцы алюминиево-калиевые) приводит к появлению дополнительной полосы поглощения с максимумом при длине волны 553-555 нм, интенсивность поглощения которой пропорциональна содержанию ионов алюминия в растворе.

Нами была проведена работа по выбору оптимальных условий для выполнения количественного спектрофотометрического определения квасцов жжёных. С этой целью мы изменяли содержание в анализируемом растворе ксиленолового оранжевого, изучили влияние количества буферного раствора на получаемые результаты, уточнили аналитическую длину волны. Результаты предварительных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты предварительных исследований по выбору оптимальных условий спектрофотометрического количественного определения комплекса алюминия с ксиленоловым оранжевым

Взято:			Раствора ксиленолового оранжевого, мл	ацетатного буфера, мл	Доведено до 25 мл	λ макс, нм	Оптическая плотность
мл	Мг	в квасцах алюминия, мкг					
1,00	2,500	142,4	5,0	до 25 мл	-	-	>3,0
0,50	1,250	71,2	1,0	до 25 мл	-	555	0,856
0,50	1,250	71,2	1,0	10	вода	553	0,843
0,25	0,625	35,6	1,0	до 25 мл	-	555	0,662
0,25	0,625	35,6	1,0	10	вода	555	0,656
0,25	0,625	35,6	2,0	до 25 мл	-	553	0,669

Полученные результаты позволяют провести следующие изменения в фотометрической методике количественного определения комплекса алюминия с ксиленоловым оранжевым:

- уменьшить прибавляемое количество раствора ксиленолового оранжевого;
- считать достаточным объем ацетатного буферного раствора равный 10 мл, так как на его приготовление расходуется значительное количество ацетата аммония;
- принять за аналитическую длину волны – 555 нм;
- в качестве раствора сравнения можно использовать как воду очищенную, так и раствор ксиленолового оранжевого;

¹ Барковский, В.Ф. Дифференциальный спектрофотометрический анализ / В.Ф. Барковский, В.И. Ганопольский. – М.: Химия, 1969. – 166 с.



-- использовать исследуемые и стандартные растворы более низкой концентрации.

На основании полученных результатов предложена модифицированная методика определения квасцов жжёных. Анализ выполняли с использованием стандартного образца квасцов алюминиево-калиевых водных. Точно приготовленные растворы содержали около 0,25 мг или 0,125 мг в 1 мл алюминиево-калиевых квасцов водных или жжёных соответственно.

Модифицированная методика определения квасцов жжёных. В мерные колбы вместимостью 25 мл вносят по 2,0 мл растворов стандартного и анализируемого образцов. Приливают 1 мл 0,1% водного раствора ксиленолового оранжевого и 10 мл ацетатного буферного раствора (рН 3,5). Нагревают на водяной бане 3 мин, охлаждают, доводят объем до метки водой очищенной. Через 30 мин измеряют оптическую плотность растворов при 555 нм в кюветах с толщиной рабочего слоя 1 см относительно воды очищенной или раствора ксиленолового оранжевого.

Содержание квасцов жжёных (%) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot a_o \cdot 2 \cdot V_o'' \cdot Mr(к.ж) \cdot B \cdot 100}{A_o \cdot a_x \cdot V_x'' \cdot Mr(к.в.) \cdot (100 - \text{вл})}$$

где A_x и A_o – оптические плотности анализируемого и стандартного растворов;

a_x и a_o – массы точных навесок анализируемого и стандартного образцов, г;

V_x'' и V_o'' – аликвоты для последних разведений анализируемого и стандартного растворов, мл;

$Mr(к.ж.)$ и $Mr(к.в.)$ – молекулярные массы квасцов жжёных и водных соответственно;

B – содержание алюминиево-калиевых квасцов в стандартном образце, установленное комплексонометрическим титрованием, %;

вл – потеря в массе при высушивании квасцов жжёных, %.

В результате проведенных испытаний квасцы жжёные были определены с относительной погрешностью $\pm 2,5\%$ ($n = 6$).

Разработанная методика была валидирована по основным показателям при количественном определении квасцов жжёных в стоматологических плёнках. Установлено, что она пригодна для выполнения поставленных целей и полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Рукавишникова, В.М. Препараты алюминия в медицинской практике [Электронный ресурс]. – М., 2007. – Режим доступа: <http://www.alustin.ru>. – Загл. с экрана.
2. Исследование физико-химических свойств пленкообразующих композиций на водной основе /Ю.В. Карбовская [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. – Пятигорск, 2008. – Вып.63. – С.261-263.
3. Барковский, В.Ф. Дифференциальный спектрофотометрический анализ / В.Ф. Барковский, В.И. Ганопольский. – М.: Химия, 1969. – 166 с.

DEVELOPMENT OF QUANTITATIVE SPECTROPHOTOMETRIC DETECTION OF EXSICCATED ALUM IN STOMATOLOGICAL FILMS

N.N. GUZHVA
T.T. LIHOTA
T.I. MAXIMENKO
V.P. ZAITSEV

*Pyatigorsk State
 Pharmaceutical Academy*

e-mail: guzhvanikolai @rambler.ru

In the article data about physical properties of potassium alum are described. For its usage in stomatological films highly sensitive method is required. Method, based on measurement of light absorbance of complex, containing aluminum and xylenol-orange, was offered for aluminum detection in nepheline-apatite ores. This method has been adapted and improved for quantitative detection of exsiccated alum in stomatological films.

Key words: alum, aluminum, stomatological films, spectrophotometric analysis, xylenol-orange, modified method.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ДВУХСЛОЙНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Т.Ф. МАРИНИНА
Л.Н. САВЧЕНКО
А.Ю. САЕНКО
И.Я. КУЛЬ

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: irinakool@mail.ru

Разработан состав, технология и методики анализа двухслойных суппозиторий с кислотой аминокaproновой и перца водяного экстрактом жидким. Разработаны условия идентификации ингредиентов суппозиторий. Установлена возможность количественного определения кислоты аминокaproновой методом формольного титрования Серенсена.

Для определения дубильных веществ перца водяного экстракта жидкого использован перманганатометрический метод. В результате изучения стабильности установлено, что срок годности разработанных суппозиторий составляет 2 года.

Ключевые слова: суппозитории, кислота глютаминовая, перца водяного экстракт жидкий.

Введение. В медицинской практике для лечения кровотечений различной этиологии применяют кислоту аминокaproновую в виде растворов для инъекций [2].

Для профилактики гинекологических кровотечений целесообразно применять кислоту аминокaproновую в виде вагинальных суппозиторий, преимуществом которых является возможность использования их больными без помощи медицинского персонала.

С этой точки зрения представляют интерес двухслойные суппозитории, содержащие в наружном слое основное лекарственное вещество, а во внутреннем – ранозаживляющие, противовоспалительные и другие лекарственные средства, в основном для получения резорбтивного действия [1].

Целью настоящей работы является разработка состава, технологии и методик анализа двухслойных суппозиторий, содержащих в наружном слое кислоту аминокaproновую (кровоостанавливающее средство), во внутреннем – перца водяного экстракт жидкий (кровоостанавливающее и противовоспалительное средство) [2]. Такое сочетание лекарственных веществ, действие которых будет осуществляться поэтапно, представляет интерес в технологическом и клиническом аспектах.

Материалы и методы. При выборе оптимального носителя для кислоты аминокaproновой были изучены липофильные и дифильные основы: твердый жир кондитерский, масло какао+ эмульгатор Т-2 (3%), витепсол Н-15.

Суппозитории изготавливали методом выливания в разъемные формы. Содержание кислоты аминокaproновой составляло 0,5 г в одной суппозитории массой 3,0 г.

В качестве основы для внутреннего слоя использовали гидрофильные основы, позволяющие ввести во внутренний слой сгущенный экстракт перца водяного жидкий. Были изучены сочетания полиэтиленгликолей с различной молекулярной массой:

1. ПЭГ 1500 : ПЭО 400 в соотношении 95%: 5%;
2. ПЭГ 6000 : ПЭО 400 в соотношении 95%: 5%.

Приготовление суппозиторной массы для внутреннего слоя осуществляли следующим образом: необходимое количество основ сплавляли при температуре до 60°C и добавляли 5 мл перца водяного экстракта жидкого, предварительно сгущенного, тщательно перемешивали и выливали в разъемные формы.

Технология двухслойных суппозиторий заключалась в следующем: для приготовления суппозиторной массы наружного слоя расплавляли основу и вводили в нее кислоту аминокaproновую в виде тонкого порошка (размер частиц 50 мкг), тщательно перемешивали, охлаждали до температуры, близкой к температуре застывания, и выливали в разъемные формы, предварительно охлажденные и смазанные гидрофильной смазкой. Внутри каждого гнезда формы помещали



металлический стержень, также смазанный гидрофильной смазкой. После охлаждения стержень извлекали и в полученную лунку заливали расплавленную и слегка охлажденную композицию ПЭГ с перца водяного экстрактом жидким. Формы помещали в холодильник на 15 минут, затем их извлекали, раскрывали, подсушивали суппозитории на воздухе и упаковывали.

С целью выбора оптимального носителя кислоты аминокaproновой в суппозиториях использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. В качестве мембраны использовали целлофан, средой для диализа служила вода очищенная. Диализ осуществляли в термостате при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Экспозиция 15, 30, 45, 60 минут. Проводили отбор проб (5 мл) с последующим восполнением объема.

Для идентификации ингредиентов приготовленных суппозиторий были использованы качественные реакции: кислоту аминокaproновую обнаруживали с нингидрином, дубильные вещества перца водяного экстракта жидкого – капельной реакцией на фильтровальной бумаге с ванилином и кислотой хлористоводородной.

Количественное определение кислоты аминокaproновой в суппозиториях проводили методом формольного титрования (метод Серенсена).

Один суппозиторий помещали в коническую колбу вместимостью 50 мл, добавляли 20 мл воды очищенной и нагревали на водяной бане до расплавления основы, тщательно перемешивали и охлаждали. Извлечение фильтровали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Экстракцию повторяли дважды порциями по 10 мл воды очищенной. Извлечения объединяли и доводили водой в той же мерной колбе до метки.

10 мл аликвоты помещали в колбу для титрования, добавляли 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину формалина и титровали 0,1 М раствором гидроксида натрия.

Расчет содержания кислоты аминокaproновой проводили по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 50 \cdot P}{a \cdot 10},$$

где V – объем титранта, затраченный на титрование опыта, мл;

K – поправочный коэффициент титранта,

T – титр титранта по определяемому веществу.

P – средняя масса суппозитория, г;

a – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г,

Для количественного определения дубильных веществ один суппозиторий помещали в коническую колбу вместимостью 200 мл, добавляли 20 мл воды очищенной, нагревали на водяной бане до расплавления основы, перемешивали и охлаждали. Извлечение отфильтровывали, а экстрагирование повторяли дважды порциями растворителя по 20 мл воды очищенной. Извлечения объединяли, добавляли 10 мл раствора индигокармина, 40 мл воды и титровали 0,1 М раствором калия перманганата до перехода окраски от синей до золотисто-желтой. Параллельно проводили контрольный опыт.

Расчет содержания дубильных веществ в процентах проводили по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где V – объем титранта, затраченный на титрование опыта, мл;

V_1 – объем титранта, затраченный на титрование контрольного опыта, мл;

P – средняя масса суппозитория, г;

a – навеска суппозиторной массы, взятая для анализа, г,

K – поправочный коэффициент титранта,

T – титр титранта по определяемому веществу.

Проведена стандартизация разработанных суппозиторий по показателям: описание, подлинность, время полной деформации, средняя масса суппозитория, количественное содержание ингредиентов.

Для установления сроков годности суппозитория их упаковывали в контурные упаковки из полимерных материалов и хранили в условиях холодильника (4±1)°С. Оценку качества проводили через 6, 12, 18, 24 месяца (срок наблюдения). **Результаты.** На основании проведенных исследований выбрана оптимальная основа для наружного слоя – витепсол Н-15 (рисунок).

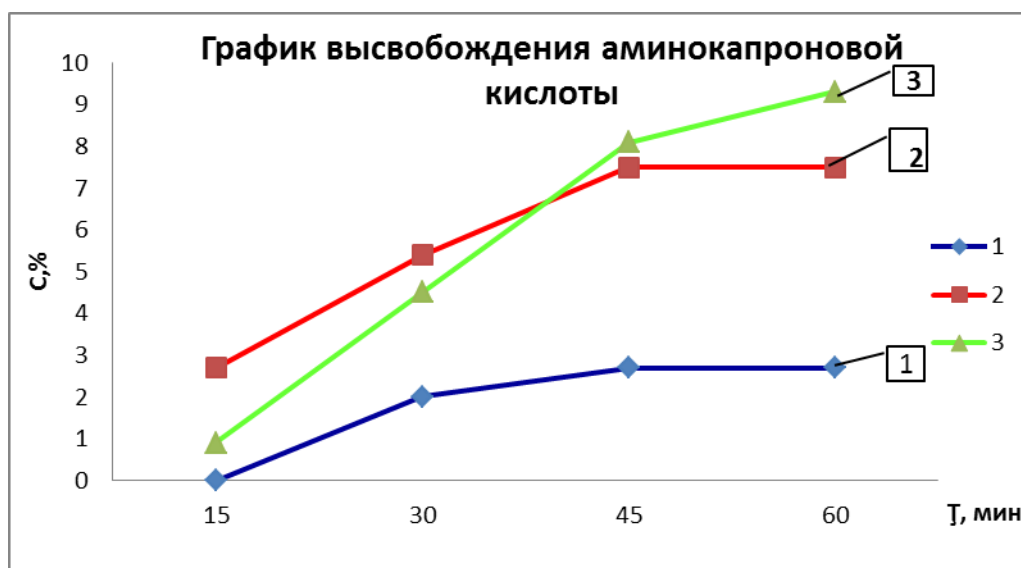


Рис. График высвобождения аминокaproновой кислоты из различных основ. 1) масло какао + эмульгатор Т₂; 2) твёрдый жир кондитерский; 3) витепсол Н-15

В качестве оптимальной основы для внутреннего слоя избрана композиция ПЭГ-6000 и ПЭО-400 (95:5), так как она позволяет получить суппозитории необходимой твердости.

С помощью химических реакций идентифицированы в суппозиториях кислота аминокaproновая и дубильные вещества перца водяного экстракта жидкого.

Проведено определение количественного содержания кислоты аминокaproновой в суппозиториях методом Серенсена. Установлено, что относительная погрешность метода не превышает ±1,85% (табл. 1).

Таблица 1

Результаты количественного определения кислоты аминокaproновой в суппозиториях

Навеска, г	Объем титранта, мл	Средняя масса суппозитория, г	Найдено, г	Найдено, %	Метрологические характеристики
2,0014	7,50	2,0033	0,492	98,5	$\bar{X} = 99,5$ $S = 1,76$ $S_x = 0,72$ $\Delta H = 1,84$ $\epsilon = \pm 1,85\%$
2,0031	7,60		0,498	99,7	
2,0005	7,40		0,486	97,2	
1,9988	7,50		0,493	98,6	
2,0007	7,70		0,506	101,1	
1,9982	7,75		0,509	101,9	

Использование перманганатометрического метода показало, что в одном суппозитории содержится 0,022 г дубильных веществ перца водяного экстракта жидкого. Относительная погрешность метода не превышает ±3,64% (табл. 2).

Проведена стандартизация суппозитория по показателям качества (описание, подлинность, время полной деформации, средняя масса суппозитория, количественное определение) и изучена стабильность ингредиентов суппозитория.



Таблица 2

Результаты определения дубильных веществ в суппозиториях

Объем титранта, мл (V-V _i)	Навеска, г	Средняя масса суппозитория, г	Найдено в г в одном суппозитории	Метрологические характеристики
5,20	2,0051	2,0084	0,0216	$X = 0,0206$ $S = 0,000715$ $S_x = 0,000292$ $\Delta H = 0,000750$ $\varepsilon = \pm 3,64\%$
5,05	1,9889		0,0212	
5,00	2,0194		0,0206	
4,95	1,9919		0,0208	
4,90	2,0205		0,0202	
4,70	1,9918		0,0196	

Обсуждение результатов. В результате проведенных исследований выбраны оптимальные носители и вспомогательные вещества для суппозиториев с кислотой аминикапроновой и перца водяного экстрактом жидким.

Разработаны условия идентификации ингредиентов суппозиториев.

Установлена возможность определения кислоты аминикапроновой методом формольного титрования Серенсена.

Для определения дубильных веществ перца водяного экстракта жидкого использован перманганатометрический метод.

Установлено, что суппозитории соответствуют требованиям, предъявляемым к данной лекарственной форме.

В результате изучения стабильности установлено, что разработанные суппозитории стабильны в течение 2 лет.

Выводы. Разработан состав, технология и методики анализа двухслойных суппозиториев с кислотой аминикапроновой и перца водяного экстрактом жидким.

Разработана методика качественного и количественного анализа ингредиентов суппозиториев.

Установлен срок годности суппозиториев, который составляет два года.

Литература

1. Козлова, Н.Г. Некоторые особенности создания лекарственных средств в форме суппозиториев. / Н.Г. Козлова, Е.Е. Замараева, Л.И. Драник // Фармация. – 1992. – Т. 41, №6. – С. 80-83.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2010. – Т 1. – С 387.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND THE ANALYSIS OF TWO-LAYER SUPPOSITORIES WITH HEMOSTATIC ACTION

T.F. MARININA
L.N. SAVCHENKO
A.J. SAENKO
I.Y. KUL

*Pyatigorsk State
 Pharmaceutical Academy*

e-mail: irinakool@mail.ru

The structure, technology and techniques of the analysis of two-layer suppositories with aminocaproic acid and pepper plant liquid extract is developed. Conditions of identification of suppositories components are developed. Possibility of quantitative detection of aminocaproic acid by a method of Sorensen formol titration is established. For detection of pepper plant tannins permanganometry was used. As a result of stability studying it is established, that shelf life of developed suppositories is 2 years.

Key words: suppositories, aminocaproic acid, pepper plant extract.

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616-089.27:613.956

ПРОГНОЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОФИЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПОДРОСТКОВ С ДИСТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНОМ ТИПЕ РОСТА

С.А. ПОПОВ*Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного образования**e-mail: sergspb_2004@mail.ru*

Дистальная окклюзия является одной из наиболее сложных зубочелюстных аномалий у подростков. В данной статье описываются скелетные и зубоальвеолярные изменения после проведенного ортодонтического лечения у подростков с дистоокклюзией, которые влияли на профилометрические параметры.

Ключевые слова: зубочелюстной аппарат, профилометрические параметры, дистальная окклюзия, тип роста челюстных костей.

Лечение дистоокклюзии у подростков является актуальной проблемой современной ортодонтии, так как, она является одной из самых распространенных аномалий [1].

Основными признаками дистальной окклюзии зубных рядов является нарушение смыкания зубов в сагитальном направлении, вследствие дистального расположения нижнего зубного ряда по отношению к верхнему зубному ряду, сопровождающееся изменением профиля мягких тканей лица [5]. Эта концепция наиболее актуальна для растущих пациентов, так как, в большинстве случаев в фазе пубертатного периода роста зубочелюстного аппарата в значительной степени происходит влияние на морфологический и функциональный статус растущего пациента, что оказывает позитивное или негативное влияние на профиль мягких тканей лица и существенно влияет на эстетику лица [6].

Для получения положительных результатов ортодонтического лечения необходимо проводить тщательную диагностику аномалии прикуса и изучение индивидуального направления роста подростка. Важным критерием выбора тактики лечения являются цефалометрические и фотометрические показатели, которые позволяют определить направление роста зубочелюстного комплекса и степень выраженности морфологических изменений. Этот анализ суммирует скелетные и зубоальвеолярные изменения и позволяет прогнозировать профилометрические параметры [2].

В последнее время все большее предпочтение при лечении подростков с дистальной окклюзией зубных рядов отдается коррекции с сокращением зубных рядов, что не всегда оправдано [4]. Профилометрические параметры не всегда принимаются во внимание при планировании ортодонтического лечения. В то же время отказ от сокращения зубных рядов приводит к неоправданному затягиванию сроков ортодонтического лечения и его безуспешности. Практическому врачу подчас нелегко определить как, в какой последовательности и в каких пределах должна оказываться ортодонтическая помощь таким подросткам.

Продолжающийся рост челюстей у подростков и качественная диагностика степени морфофункциональных нарушений может позволить врачу ортодонт

повысить эффективность проводимого лечения [1].

Целью нашего исследования было изучение изменений профилометрических параметров у подростков с дистальной окклюзией до и после ортодонтического лечения при различном направлении роста ЗЧА с целью прогнозирования гармоничности профиля мягких тканей лица.

Материалы и методы. Были обследованы и приняты на лечение 193 подростка с дистальной окклюзией в возрасте 10-15 лет. Лечение осуществлялось с применением несъемной техники. Подростки были разделены на три группы. В основе деления – тип роста челюстных костей, который определялся по телерентгенограммам в боковой проекции, выполненным до начала ортодонтического лечения. Для этого исследовались такие показатели, как соотношение S-Go/N-Me и величина угла Go. Таким образом, были выделены следующие группы: I – подростки с нейтральным типом роста (29), II- с горизонтальным типом роста (119), III- с вертикальным типом роста (45). Каждая группа была разделена на две подгруппы. К первой относились подростки, пролеченные без удаления зубов, ко второй – подростки, лечение которых проводилось с удалением отдельных зубов. Анализировались телерентгенограммы и фотографии лица в боковой проекции в программе Dolphin Ceph Tracing, которые выполнялись до начала ортодонтического лечения и после его завершения.

Результаты. Для каждого показателя определялись среднее арифметическое и стандартное отклонения. В данной статье мы анализировали показатели, являющиеся статистически достоверными.

При лечении без удаления у подростков с нейтральным типом роста (рис. 1) позитивные изменения на скелетном уровне определили гармоничные профилометрические параметры. Так, переход н\ч из ретроположения в нормоположение (SNB $77 \pm 0,51$ (td=3,22, P=0,004); из дистального соотношения апикальных базисов к нейтральному соотношению (ANB $3,88 \pm 0,45$ (td=3,84, P=0,001); увеличение длины: верхней и нижней челюстей (A1-PNS $50,69 \pm 0,65$ (td=4,02, P=0,001); (Go-Gn $76,25 \pm 1,09$ (td=4,89, P<0,001)); переход мезиального соотношения апикальных базисов к нейтральному (уменьшение числа Wits $2,5 \pm 0,50$ (td=3,53, P=0,002)), – создали условия для гармоничного развития лица; изменение наклона нижних резцов из ретрузии в нормотрузию обеспечили позитивную опору нижней губе.

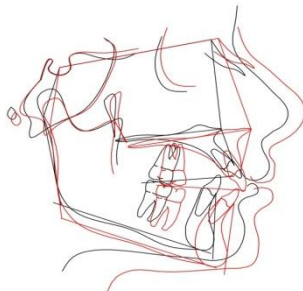


Рис. 1. Наложение контуров ТРГ в программе Dolphin Ceph Tracing до (черным) и после (красным) ортодонтического лечения

При лечении с удалением у подростков с нейтральным типом роста (рис. 2) позитивным параметром достоверно являлось только изменение наклона верхних резцов из ретрузии в нормоположение (I-NL $113,4 \pm 2,20$ (td=39,19, P<0,001)); большинство параметров имели негативные изменения, которые проявлялись переходом в\ч из нейтрального положения в ретроположение и ретроинклинацию, н\ч в еще большее ретроположение (SNB $75,6 \pm 0,24$ (td=3,27, P=0,031)); уменьшение межрезцового угла (I-I $124,4 \pm 0,24$ (td=10,61, P<0,001)) – переход бипротрузии резцов в биретрузию; из мезиального соотношения апикальных базисов к дистальному (Wits – $2,8 \pm 0,49$ (td=4,46, P<0,001) – что, несомненно, создавало условия для дисгармоничного развития профиля лица.



Рис. 2 Наложение контуров ТРГ в программе Dolphin Ceph Tracing до (черным) и после (красным) ортодонтического лечения

При лечении без удаления у подростков с горизонтальным типом роста (рис. 3) позитивные изменения на скелетном уровне определили гармоничные профилометрические параметры. Так, переход н\ч из ретроположения в нормоположение ($SNB\ 78,95 \pm 0,25$ ($td=4,17$, $P<0,001$)); из дистального соотношения апикальных базисов к нейтральному соотношению ($ANB\ 4,03 \pm 0,18$ ($td=3,73$, $P<0,001$)); увеличением длины верхней и нижней челюстей ($A1-PNS\ 51,04 \pm 0,49$ ($td=2,32$, $P=0,025$); $Go-Gn\ 73,74 \pm 1,05$ ($td=2,71$, $P=0,008$)); изменением наклона верхних и нижних резцов из ретрузии в нормотрузию ($I-NL\ 97,31 \pm 1,91$ ($td=2,95$, $P=0,004$); $I-ML\ 96,56 \pm 1,60$ ($td=5,34$, $P<0,001$)); переход мезиального соотношения апикальных базисов к нейтральному ($Wits - 2,88 \pm 0,24$ ($td=5,03$, $P<0,001$)) – создавало условия для гармоничного развития лица.

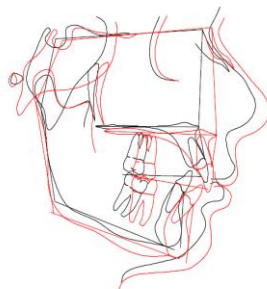


Рис. 3 Наложение контуров ТРГ в программе Dolphin Ceph Tracing до (черным) и после (красным) ортодонтического лечения

При лечении с удалением у подростков с горизонтальным типом роста (рис. 4) позитивные изменения на скелетном уровне проявлялись лишь в параметрах характеризующих рост челюстей, а именно: увеличением длины: переднего основания черепа, верхней и нижней челюстей, которые все же не компенсировали дисгармонию развития лица: изменение наклона нижних резцов в протрузию ($I-ML\ 98,5 \pm 1,76$ ($td=4,08$, $P<0,001$)); дистальное соотношение апикальных базисов ($Wits - 3,36 \pm 0,33$ ($td=3,17$, $P=0,003$)), проявлялись нарастанием дисгармонии лица – «короткое лицо».



Рис. 4 Наложение контуров ТРГ в программе Dolphin Ceph Tracing до (черным) и после (красным) ортодонтического лечения

При лечении без удаления у подростков с вертикальным типом роста (рис. 5) позитивные изменения на скелетном уровне определили незначительную гармонию профилометрических параметров: переход из дистального соотношения апикальных базисов к нейтральному соотношению ($ANB\ 3,45\pm 0,22$ ($td=4,97$, $P<0,001$)), однако большинство параметров имели негативные изменения, которые проявлялись: переходом $n\backslashч$ из нейтрального положения в ретроположение ($SNB\ 76,97\pm 0,48$ ($td=0,63$, $P<0,05$)) и изменением наклона верхних резцов в ретрузионное положение ($I-NL\ 88,82\pm 3,04$ ($td=3,56$, $P=0,001$)), что способствовало уплощению мягких тканей в области верхней губы; ретроинклинацией $n\backslashч$ ($NSL-ML\ 37,6\pm 0,98$ ($td=3,14$, $P=0,004$)), определяющее вертикальное удлинение нижней трети лица; переходом из нейтрального соотношения апикальных базисов к дистальному ($Wits\ 3,79\pm 0,44$ ($td=2,61$, $P=0,014$)).



Рис. 5

При лечении с удалением у подростков с вертикальным типом роста (рис. 6) позитивными параметрами достоверно являлись: увеличение длины переднего основания черепа и длины нижней челюсти; переход $v\backslashч$ из ретроинклинации в нормоинклинацию ($NSL-NL\ 7,88\pm 0,57$ ($td=7,90$, $P<0,001$)). Негативные изменения проявлялись: переходом $v\backslashч$ из нейтрального положения в антеположение ($SNA\ 83,75\pm 0,45$ ($td=13,40$, $P<0,001$)); изменением наклона нижних резцов в протрузию ($I-ML\ 98,25\pm 2,14$ ($td=2,65$, $P=0,023$)) и биретрузии в бипротрузию резцов ($I-I\ 123,5\pm 0,89$ ($td=2,83$, $P=0,016$)), что проявлялось нарастанием дисгармонии лица – «короткое лицо».



Рис. 6

Обсуждение результатов. Изменения цефалометрических показателей телерентгенограмм и фотометрических измерений выполненных до и после ортодонтического лечения, свидетельствуют о том, что коррекция дистальной окклюзии происходила, как на скелетном, так и на зубоальвеолярном уровне. У подростков всех трех групп, пролеченных без удаления отдельных зубов, позитивные изменения на скелетном уровне определили гармоничные профилометрические параметры.

При лечении с удалением у подростков всех трех групп большинство

цефалометрических параметров имели негативные изменения – что, несомненно, создавало условия для дисгармоничного развития профиля лица.

Таким образом, анализ цефалометрических и профилометрических показателей у подростков, участвовавших в исследовании, показал, что изменения, более негативны у подростков, лечение которых проводилось с удалением отдельных зубов. Также, выявлено негативное влияние на профилометрические параметры вертикального типа роста при лечении подростков с удалением и без удаления отдельных зубов. Степень цефалометрических и профилометрических показателей у подростков с различным типом роста зубочелюстного аппарата имеют различия между всеми группами.

Определение типа роста челюстных костей у подростков с дистальной окклюзией и качественная диагностика степени морфофункциональных нарушений позволит врачу-ортодонту повысить эффективность проводимого лечения.

Выводы. Анализ цефалометрических показателей подростков, участвовавших в исследовании, показал, что изменения, произошедшие на скелетном и зубоальвеолярном уровне в ходе ортодонтического лечения, более негативны у пациентов, лечение которых проводилось с удалением отдельных зубов.

Благоприятный прогноз профилометрических параметров можно ожидать у подростков с нейтральным и горизонтальным типом роста. Наличие вертикального типа роста при лечении с удалением и без удаления указывает на неблагоприятный прогноз профилометрических параметров.

Литература

1. Польша, Л.В. Влияние ортодонтического лечения на контур мягких тканей подбородочно-шейной области у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов / Л.В. Польша, В.М. Ломакина // Ортодонтия.-2008.-№ 1(41).-С.29-33.
2. Фадеев, Р.А. Профилактика зубочелюстных аномалий как условие сохранения здоровья нации./ Р.А. Фадеев, А.П. Бобров // ДенталЮг,2008. – с. 70.
3. Фадеев, Р.А. Изучение лицевых признаков зубочелюстных аномалий у взрослых / Р.А. Фадеев, О.В. Дмитриева, Д.Л. Гинсбург // Материалы XI Междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов и стоматологов: – СПб, 2006. – С. 195-196.
4. Burrow, S. J. To extract or not to extract: A diagnostic decision, not a marketing decision./ S. J. Burrow // AJODO 2008; 133:341-342.
5. Blanchette, M.E. A longitudinal cephalometric study of the soft tissue profile of short and long-face syndromes from 7 to 17 years / M.E. Blanchette [et al.] // Am. J. Orthod Dentofacial Orthop. – 1996. – № 109. – P. 116-131.
6. Shell, T.L. Perception of Facial Esthetics: A Comparison of Similar Class II Cases Treated with Attempted Growth./T.L. Shell, M.G. Woods // Modification or Later Orthognathic Surgery. The Angle Orthodontist: 2003.Vol. 73, No. 4, pp. 365-373.

FORECAST CHANGES OF PROFILOMETRIC PARAMETERS IN ADOLESCENTS WITH DISTAL OCCLUSION IN DIFFERENT TYPE OF GROWTH

S.A. POPOV

*St. Petersburg Medical Academy
of Postgraduate Education*

e-mail: sergspb_2004@mail.ru

The object of the study was to research the effect of growth pattern on profile changes after orthodontic treatment among teenagers with Class II malocclusion.

Key words: malocclusion, profilometry, Class II, growth pattern.



УДК: 616.31 – 053.2:616.329/33 – 008.17 – 036.

ВНУТРИРОТОВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОРЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Р.С. НАЗАРЯН
Е.В. КАРНАУХ

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail: karnauh.elena@gmail.com

Статья посвящена анализу связи комплексного поражения ротовой полости и внутренних органов. Авторы рассматривают актуальную, но недостаточно освещённую в отечественной и иностранной литературе проблему влияния гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на состояние полости рта и слизистой оболочки. В статье обсуждаются разные направления исследования данного вопроса. Авторы приводят результаты исследований, которые указывают на взаимосвязь различных заболеваний и необходимость их комплексного решения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полость рта, зубы, слизистая оболочка.

В настоящее время доказана определённая взаимосвязь между заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и патологическими процессами, возникающими в полости рта [10]. Исследования, проводимые стоматологами и терапевтами, свидетельствуют, что у детей изменения в полости рта могут явиться ранним диагностическим признаком заболевания организма [1]. Кроме того, заболевания ЖКТ могут быть важным пусковым моментом, обуславливающим патологические изменения в полости рта.

Термином «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) обозначают хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции и характеризующееся спонтанным, регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного содержимого с развитием характерных клинических симптомов [12]. Впервые как самостоятельное заболевание пищевода, связанное с рефлюксом кислого содержимого желудка, ГЭРБ была описана Н. Quinke в 1879 году, однако некоторые симптомы, такие как изжога, отрыжка кислым или горьким, упоминались еще ранее [15]. ГЭРБ как самостоятельная нозологическая единица официально получила признание на конгрессе, посвященном диагностике данного заболевания, проходившем в 1997 году в Бельгии [13].

В последнее время прослеживается четкая тенденция к увеличению числа больных, страдающих ГЭРБ, что дало основание провозгласить ее на VI объединенной гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997 г.) болезнью «века» [3]. В настоящее время под термином «ГЭРБ» понимают определенный клинический симптомокомплекс, возникающий в результате заброса содержимого желудка в пищевод вне зависимости от того, возникают при этом морфологические изменения дистального отдела пищевода или нет [5].

ГЭРБ относится к числу наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических заболеваний. По данным ряда авторов, распространенность ГЭРБ у детей составляет 50% [12]. В странах Западной Европы широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40-50% лиц испытывают симптомы ГЭРБ различной степени тяжести клинических проявлений. По данным Spechler S. (1992) симптомы ГЭРБ отмечались примерно у 20-40% населения. В исследовании Joshua обнаружил, что более 50% обследуемых пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ имеют эндоскопически неизмененную картину, либо гиперемию слизистой пищевода [25].

Слизистая оболочка полости рта находится в тесной анатомо-физиологической связи с органами пищеварения [1]. И в последние годы особое внимание уделяется проявлению ГЭРБ в полости рта у детей. Действия различных кислотных субстанций на ткани полости рта широко известны, но только недавно желудочная кислотность была признана причиной внутриротовых изменений. Howden G.F. впервые отметил так называемую «стоматологическую маску» ГЭРБ.

В детской стоматологии все изменения в полости рта при ГЭРБ условно можно подразделить на поражение мягких тканей полости рта (красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта, языка, тканей пародонта) и твердых тканей зуба.

При системных заболеваниях слизистая оболочка полости рта реагирует появлением таких нарушений как расстройство трофики тканей, кровоточивость, отечность, гиперкератоз и др. [14]. Некоторые авторы указывают на прямую связь между выраженностью повреждения слизистой оболочки пищевода и степенью и частотой кислотного рефлюкса [26]. Можно ожидать распространения такого поражения на слизистую оболочку полости рта, но данная проблема не достаточно изучена [27].

Иностранцами коллегами было изучено состояние зубочелюстной системы 109 пациентов с симптомами ГЭРБ. Почти у 55% больных с РЭ диагностировали такие симптомы как ощущение жжения в полости рта, болезненные язвы, но патогномичных поражений слизистой оболочки полости рта в данной группе не наблюдалось [23]. Была проведена оценка тканей полости рта у 117 пациентов с ГЭРБ. Большинство пациентов жаловались на часто возникающее чувство сухости во рту, жжение слизистой оболочки полости рта, фарингит. Патогномичных повреждений также не было выявлено [31]. Авторы делали выводы о том, что из-за недостаточного количества исследований в данной области и множества возможных этиологических факторов повреждения слизистой оболочки полости рта, пока невозможно сделать однозначные выводы относительно повреждения слизистой оболочки полости рта при ГЭРБ. Но также важно отметить, что лечение основного заболевания приводит к исчезновению или уменьшению выраженности стоматологических проявлений на слизистой оболочке и нормализации биохимических показателей [2].

По данным российских учёных при обследовании подростков с патологией пищевода и желудка была установлена склонность к генерализации воспалительного процесса, а также выраженные изменения со стороны слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ [16].

Некоторые авторы указывают на развитие хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) при ГЭРБ [14].

Анатомически и функционально полость рта связана с пищеводом, поэтому патология пищевода не может не отразиться на состоянии тканей пародонта [6]. Звенья патогенеза заболеваний ЖКТ формируют причинно-следственную связь с изменениями в тканях пародонта [18].

Ряд авторов при обследовании больных ГЭРБ отмечают, что 83% пациентов имели патологию десны, проявляющуюся в появлении отечности и кровоточивости [7].

В отечественной литературе работы, посвященные данной проблеме, единичны. Анализируя немногочисленные результаты исследований можно отметить, что у 100% пациентов, страдающих ГЭРБ, имеется гингивит и пародонтит [11]. А также при обследовании больных с ГЭРБ отмечается, что в отличие от хронического гастрита, у больных выявлен генерализованный пародонтит тяжелой степени, причем при эрозивных вариантах основного заболевания - в 2 раза чаще, чем при катаральных [6]. Также авторами отмечалось, что с увеличением степени тяжести поражения пародонта при ГЭРБ, показатели гигиены полости рта прогрессивно ухудшались [6]. К факторам риска возникновения воспалительных заболеваний пародонта при интактном зубном ряде у больных ГЭРБ автор относит снижение рН слюны, коррелирующее с длительностью рефлюксных проявлений и со снижением рН в пищеводе [6].

К сожалению, мы не встретили подобной информации в отношении пациентов детского возраста.

Наряду с изменениями слизистой оболочки полости рта и пародонта у больных ГЭРБ отмечается нарушение саливации [24].

В отечественной литературе данные изучающие параметры слюны немногочисленны. Ряд исследований указывал на то, что буферная емкость значительно варьирует и может зависеть от характера питания и состояния желудочно-кишечного тракта, а также снижение образования слюны может приводить к РЭ и изжоге [3]. Слюна также выполняет трофическую функцию для твердых тканей зубов. Поэтому, при уменьшении слюноотделения появляются трещины в эмали зубов, эмаль становится хрупкой в области режущего края у резцов [3]. Исследователи отмечают, что снижение рН



слоны у пациентов с ГЭРБ становится фактором риска развития воспалительных заболеваний пародонта [7].

Одним из составляющих симптомокомплекса ГЭРБ являются поражения языка, но они обычно носят неспецифический характер и проявляются появлением налетов, отечностью, разной степенью десквамации, атрофией сосочков [2]. Наиболее часто наблюдается обложенность языка [2].

Для больных с ГЭРБ также характерно наличие отека языка. При осмотре авторы отмечают на кончике, боковых поверхностях языка отпечатки зубов [2].

Также в литературе отражены данные, свидетельствующие о том, что ГЭРБ является фоновым состоянием для развития глоссалгии [8]. Больные обращают внимание на жжение и боль в языке, потерю вкуса. Также авторами регистрировалось нарушение вкуса (неприятный привкус, чувство горечи и кислого во рту) у больных ГЭРБ [13]. Но эти данные малочисленны, а более подробно эта проблема не изучалась.

Изменения твердых тканей зубов у пациентов с ГЭРБ характеризуются развитием эрозии эмали зуба. В отличие от ограниченной информации о проявлениях на мягких тканях, эрозия эмали зуба, как проявление ГЭРБ, изучена более глубоко [2,7]. Но в большинстве случаев, эти исследования касались взрослого населения. Эрозию эмали зуба, как проявление ГЭРБ, определяют как убыль тканей зуба из-за непосредственного воздействия кислоты на твердые ткани зуба [17]. Частая изжога, рвота, отрыжка кислым, булимия способствуют длительному эрозивному воздействию рефлюктанта на гладкую поверхность зубов [17]. Американские учёные провели исследование с целью установления причинных связей между эрозией эмали и поражаемой поверхностью зуба [24]. Авторами сделаны выводы, что эрозия, обнаруживаемая на вестибулярных поверхностях, в большей мере вызвана экзогенными факторами, а эрозия на оральной и окклюзионной поверхностях возникает вследствие патологических изменений в твердых тканях зубов, возникающих в результате изменений в ЖКТ. К экзогенным факторам можно отнести кислые пищевые продукты, кислоты производства (индустриальные причины), мягкие напитки, жевательные резинки, железосодержащие препараты, витамин С [17].

В некоторых исследованиях были предприняты попытки установить связь между эрозиями зубов и ГЭРБ [28]. Эрозии эмали зубов были обнаружены у 20% пациентов с диагнозом РЭ и язва 12-ти перстной кишки. Авторы сделали вывод о том, что эрозии эмали зубов могут быть связаны с кислотозависимыми заболеваниями [23].

Анализируя иностранную литературу мы встретили описание следующих наблюдений. При обследовании 36 пациентов было отмечено возникновение эрозии на небной поверхности зубов, вызываемое забросом желудочного содержимого в полость рта, относящейся к желудочно-пищеводному рефлюксу [20]. При обследовании 20 человек с диагнозом ГЭРБ отмечается, что результаты исследования указывали на наличие взаимосвязи между потерей эмали зуба и наличием ГЭРБ [22].

Сведения о взаимосвязи изменений твердых тканей зубов и ГЭРБ у пациентов детского возраста недостаточно изучены и весьма противоречивы. Рядом авторов были проведены исследования с целью установления наличия ГЭРБ и эрозии эмали у детей с постоянными и молочными зубами, и сделаны выводы, что из 24 обследованных детей с подтвержденным диагнозом ГЭРБ, эрозия выявлена у 20 [21]. Обследовав 210 детей, отмечено, что у 57% обследуемых была обнаружена эрозия зуба, причем эрозия эмали была наиболее обширной на верхних и нижних центральных резцах. Тем не менее, эрозия дентина была относительно редкой [19]. В проведенных исследованиях взаимосвязи между эрозией зубов и желудочно-пищеводным рефлюксом, обнаружено, что только у 9 из 53 детей с рефлюксом в возрасте 2-16 лет выявлены признаки эрозии зубов, и из них эрозия с вовлечением дентина была обнаружена только у одного ребенка [29]. Авторы пришли к выводу, что эрозия зубов у детей с рефлюксом не всегда представляет собой проблему в той степени, в которой видят ее у взрослых.

Полученные противоречивые результаты этих исследований можно объяснить разницей в количестве исследуемых, составом и множеством возможных причин эрозии эмали (особенно внешних источников). Также некоторые авторы описывают случаи наличия стертости зубов у пациентов с ГЭРБ [19] и отмечают, что учащаются случаи эрозивной стертости умеренной и значительной степени, вызванные воздействием

внутренних кислот, у пациентов с ГЭРБ. Локализованная стертость имеет комбинированную этиологию эрозии/абразии и часто поражает небные поверхности верхних передних зубов [30].

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что проявления на твердых тканях становятся очевидны только у пациентов с тяжелой, длительной ГЭРБ. При более легкой степени ГЭРБ кислотная регургитация либо не поднимается до полости рта, либо быстро очищается или нейтрализуется нормальными физиологическими механизмами [4].

Совместная работа гастроэнтеролога, педиатра и стоматолога поможет уточнить роль ГЭРБ в развитии патологических состояний в полости рта у детей, а совместное проведение своевременной терапии позволит не только ликвидировать симптомы рефлюкса, но и предотвратить развитие изменений в полости рта [9]. В отечественной литературе данные, освещающие такую проблему, малочисленны. Не вызывает сомнений то, что изменения в полости рта при ГЭРБ зависят от тяжести, длительности и периода ГЭРБ, и являются ее внепищеводными проявлениями.

В связи с этим, учитывая недостаточную изученность данной проблемы, противоречивость имеющихся сведений и малочисленность отечественных исследований с высоким уровнем доказательности, нам представляется целесообразным и актуальным проведение данного исследования, посвященного изучению изменений красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта, языка, пародонта и твердых тканей зуба у пациентов с ГЭРБ с целью оптимизации методов профилактики, лечения и предотвращения дальнейшего прогрессирования изменений в полости рта и возникновения осложнений.

Литература

1. Боровский, Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ./Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон // Мед-прес. – М., 2001. – 320 с.
2. Боровский, Е.В. Терапевтическая стоматология / Е.В. Боровский. – М., 2003. – 840 с.
3. Гриневич, В.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета / В.Б. Гриневич, О.А. Саблин, И.В. Богданов : Учебное пособие. – СПб., 2001. – 87 с.
4. Даминов, Т.О. Оценка состояния зубочелюстной системы у детей с патологией ЖКТ / Т.О. Даминов, Р.К. Якубов // Стоматология. – 2001. – №4. – С.63-65.
5. Дронова, О.Б. Диагностические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О.Б. Дронова, В.А. Кирилов : Учебное пособие. – Оренбург, 2002. – 38 с.
6. Еремин, О.В. Особенности зубного протезирования у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О.В. Еремин: автореф. к.м.н.- Волгоград. – 2002. – 22 с.
7. Жуков, Н.А. Рефлюксная болезнь желудочно-кишечного тракта и органы-мишени / Н.А. Жуков, В.А. Ахмедов Рефлюксная // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1999. – №1. – С.68-81.
8. Ивашкин, В.Т. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин. – М., 2001. – 89 с.
9. Ивашкин, В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищеварения / В.Т. Ивашкин // Триада-Х. – М., 2000. – 177 с.
10. Кирсанов, А.И. Стоматология и внутренние болезни / А.И. Кирсанов, И.А. Горбачева, П.С. Шабак-Спасский // Пародонтология. – 2000. – №4. – С.23-25.
11. Козлова, И.В. К вопросу о патогенезе и клинических особенностях поражения пародонта при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Козлова, О.В. Еремин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – №1. – С. 137.
12. Маев, И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / И.В. Маев // Российский медицинский журнал. – 2002. – №3. – С.43-46.
13. Пиманов, С.И. Эзофагит, гастрит, язвенная болезнь / С.И. Пиманов // Руководство для врачей. – Н. Новгород, 2000. – 189 с.
14. Рыбаков, А.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта / А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко // Медицина. – М., 1978. – 232 с.
15. Старостин, Б.Д. Пищевод Баррета. /Б.Д. Старостин// Русский медицинский журнал – 1997. – Т.5, №22. – С.5-8.
16. Уразова, Р.З. Состояние слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter Pylori* / Р.З. Уразова, Н.Ш. Шамсутдинов // Стоматология. – 2001. – №1. – С.20-22.
17. Хельвиг, Э. Терапевтическая стоматология / Э. Хельвиг, Й. Климек, Т. Агтин // ГалДент. –



Львов, 1999. – 409 с.

18. Шогенова, А.Р. Состояние пародонта у больных с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Р. Шогенова, А.В. Митронин // Сб. тезисов международной научно-практической конференции «Стоматология» МГМСУ. – М., 2000. – С.153-155.

19. The prevalence of tooth wear in a cluster sample of adolescent schoolchildren and its relationship with potential explanatory factors./ Bartlett D.W. [et al.]// *Br. Dent. J.*-1998.-Vol.184 (3).-P.112-115.

20. A study of the association between gastroesophageal reflux and palatal dental erosion. / Bartlett D.W. [et al.]// *Br. Dent.J.*-1996.-Vol.181.-P.125-132.

21. Dahshan ,A. Gastroesophageal reflux disease and dental erosion in children./ A. Dahshan, H. Patel // *J. Pediatr.*-2002; 140:474-8.

22. Gregory-Head, B.L. Evaluation of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease./ B.L. Gregory-Head, D.A. Curtis, L. Kim // *J. Prosthetic. Dentistry.*-2000.-83:675-80.

23. Dental erosion and upper gastrointestinal disorders./ Jarvinen V. [et al.]// *Oral Surg Oral Med Oral Path.*-1988.-65.-P.298-303.

24. Jarvinen, V. Location of dental erosion in a referred population./ V. Jarvinen, I. Rytomaa // *Caries Res.*-1992.-26.-P.391-396.

25. Joshua, JO. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease./ JO. Joshua // *Am J Gastroenterol* 2003;98(suppl):8-14.

26. Barrett's esophagus, functional assessment, proposed pathogenesis and surgical therapy / C. Lascone [et al.] // *Arch. Surg.*-1983.-118.-P.543-549.

27. Lazarcliik, D. Oral Manifestation of GERD./ D. Lazarcliik, S. Filler //1999.- P.285-302.

28. Oral health of children with gastroesophageal reflux disease: A controlled study. / Linnett V. [et al.]// *Austr. Dent.J.*-2002.-Vol.47 (2).-P.156-162.

29. Gastroesophageal reflux in children and its relationship to erosion of primary and permanent teeth./ E.A. O'Sullivan[et al.] // *Eur. J. Oral Sci.*-1998.-Vol.106.-P.765-769.

30. Redman, K.DJ. The survival and clinical performance of resin-based composite restorations used to treat localized anterior tooth wear./ K.DJ. Redman // *Br. Dent. J.*-2003.-VoU94 (10).-P.214-218.

31. Storr ,M. Pathophysiology and pharmacological treatment of GERD./ M. Storr , A. Meining // *Dig Dis.*-2000.-Vol.18 (2).-P.93-102:

INTRAORAL MANIFESTATIONS OF GERD IN CHILDREN

R.S. NAZARYAN
E.V. KARNAUH

Kharkiv National Medical University

e-mail: karnauh.elena@gmail.com

This article is devoted to the analysis of the connection between the complex affection of the oral cavity and viscera. The authors consider an actual problem of the influence of gastroesophageal reflux disease (GERD) on the mucous membrane and the oral cavity. The different ways of study are discussed in this article. The authors submit the results directing at the correlation between the different diseases and necessity of the complex solution of them.

Key words: gastroesophageal reflux disease, oral cavity, teeth, mucous membrane.

УДК 616.314-089.28/.29-089.22:541.182:667.82

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОЛЛОИДНЫХ АДГЕЗИВНЫХ КРЕМОВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ФИКСАЦИИ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

В.В. ТРЕЗУБОВ¹**Л.Г. КОСЕНКО²**

¹⁾ Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени академика
И.П.Павлова

²⁾ Стоматологическая клиника
«Улыбка плюс», г. Клин

e-mail: looper_anastasia@mail.ru

В статье изложены уточнённые показания к применению адгезивных протетических кремов на основании проведённых анкетирования и интервьюирования врачей-стоматологов-ортопедов и больных с полной потерей зубов, пользующихся банальными конструкциями полных съёмных пластиночных протезов, а также собственного опыта.

Ключевые слова: фиксация съёмных протезов, фиксирующие адгезивные средства.

Проблема фиксации съёмных зубных и челюстных протезов при протяжённых дефектах зубных рядов и на беззубых челюстях имеет многовековую историю. Тем не менее, она ещё не может считаться полностью решенной. Неустанно идут поиски новых способов крепления, так как от устойчивости протезов во время жевания зависят его функциональные качества [2, 3].

Создание надёжной фиксации проводится разными методами. Этих способов много, и их применение зависит от различных условий. К ним, в частности, относятся возраст больного, стаж пользования съёмными протезами, особенности клинической анатомии полости рта, конструктивные особенности самого протеза. Причём указанные зависимости весьма сложны и неоднозначны. В связи с этим существуют определенные правила и свои законы в обеспечении крепления съёмных протезов. Все они ещё более усугубляют сложность и комплексность проблемы фиксации. Поэтому Е.И.Гаврилов (1984) весь перечень инструкций и положений, касающихся данной проблемы, именовал «учением о фиксации съёмных протезов» [1].

К современным методам фиксации последних лет следует отнести различные адгезионные вещества для улучшения устойчивости полных съёмных протезов. Представляло интерес анализировать мнение пациентов и ортопедов-стоматологов о фиксирующих кремах («Корега», «Протефикс», «Президент» и др.). С этой целью проведено анкетирование и интервьюирование 15 врачей со стажем работы от 5 до 23 лет (9 мужчин и 6 женщин) и 48 больных с полной потерей зубов, пользующихся банальными конструкциями полных съёмных пластиночных протезов (15 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 61 до 79 лет. При этом определялось отношение к кремам-фиксаторам и отрабатывались показания к их применению.

В частности, все пациенты отметили заметное улучшение фиксации протезов при использовании адгезивных кремов. Никто не жаловался на появление неприятного вкуса и запаха, а также попадание пищи под протезы. Лишь двум из них было неприятно появление в полости рта излишков крема (4,17%). После наставления по правильному экономному использованию крема эти жалобы исчезли. Вообще, большое значение имеет обстоятельная устная инструкция по применению и её письменный аналог, вручаемый пациенту.

Что касается врачей, то здесь не было единства мнений, как у пациентов. Так, трое врачей старшего возраста (20%) высказались о том, что надо протезировать так, чтобы не требовалось назначения адгезива. Ещё четверо были явными приверженцами фиксирующего крема (26,67%). И остальные 8 ортопедов-стоматологов (53,33%) относились к адгезивному гелю с некоторой настороженностью, в то же время не отрицая возможность его применения. Некоторые из них (2 человека; 13,33%) считали, что остатки крема загрязняют протез, плохо смываются и ухудшают гигиену полости рта. Столько же врачей (13,33%) отметили совершенно



индифферентное отношение к адгезивам, заявив, что не применяли их в своей клинической практике, но желание испытать рассматриваемое средство у них имеет место. Мнение наших коллег и наш собственный опыт позволили, во-первых, установить, что из всех известных форм адгезивов для съёмных зубных протезов наиболее оптимальной для домашнего использования является коллоидный крем. Его выгодно выделяют простота использования, сочетающаяся с высокой степенью фиксации протеза.

Во-вторых, следует отметить, что адгезивные кремы, как и все прочие лечебные, профилактические и вспомогательные средства, помимо основного своего действия, обладают побочным эффектом. Последний, в частности, заключается в усилении компрессии слизистой оболочки протезного ложа за счёт гидравлического давления образовавшейся плотной клеевой плёнки-прослойки. Компрессия возникает при размалывании и раздавливании пищевого комка, во время сжатия зубных рядов.

Микроэкскурсии съёмного протеза при жевании в момент размыкания зубных рядов, напротив, способствуют растяжению слизистой оболочки протезного ложа. То есть, последняя испытывает знакопеременные баронагрузки. Можно предположить, что они пагубно сказываются на микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах тканей протезного ложа.

И, наконец, в-третьих, были уточнены показания к применению адгезивных протетических кремов. К ним следует отнести значительную атрофию альвеолярной части челюсти, при полной потере зубов, когда нет возможности создания надежного замыкающего клапана. Кроме того, крем можно использовать под базисом протеза, контактирующего с сохранившимися зубами, особенно – передними. В этом случае крем служит пробкой, заполняющей щелевидное пространство между базисом и зубами при их патологической подвижности или выраженной амплитуде микроэкскурсий съёмного протеза.

При наличии вестибулярных ниш в переднем отделе альвеолярного отростка зубному технику приходится изолировать их, чтобы край протеза не повредил слизистую оболочку вестибулярно выступающей части гребня. Это приводит к появлению щели между краем протеза и скатом альвеолярного отростка в области ниши, которую при необходимости можно заполнять адгезивным кремом, аналогично предыдущей ситуации.

К числу показаний можно отнести также возмещение несоответствия между внутренней поверхностью старых протезов и рельефом протезного ложа при нежелании раставрации базиса или в ожидании повторного протезирования. Иногда такое несоответствие возникает у новых полных съёмных протезов за счет происходящих в период полимеризации базисов усадочных упругих деформаций. При этом возникает щель по периферии базиса и в области свода твёрдого неба.

Таким образом, на основании мнения ортопедов-стоматологов, собственного клинического опыта и оценки больных следует считать коллоидный абразивный крем для улучшения фиксации съёмных протезов высококачественным средством.

Однако, он, как все лечебные, профилактические и вспомогательные средства медицинского назначения, имеет определенные показания к своему применению. И, как все они, наряду с основным положительным действием несет в себе элементы побочного эффекта.

Литература

1. Гаврилов, Е.Н. Ортопедическая стоматология: учебник / Е.Н. Гаврилов, А.С. Щербаков. – 3-е изд. – М. Медицина, 1984. – 576 с.
2. Трезубов, В.Н. с соавт. Современные методы фиксации съёмных протезов: Учебное пособие для медицинских вузов/под ред. В.Н.Трезубова и С.Д.Арутюнова. – М.: ТЕИС, 2003. – 123 с.
3. Трезубов, В.Н. Ортопедическая стоматология (факультетский курс): учебник для студентов мед. вузов/ под ред. В.Н.Трезубова. – 8-е изд. СПб, Фолиант. 2010. – 656с.

INDICATIONS FOR USE OF COLLOID ADHESIVE CREAMS FOR IMPROVEMENT FIXATION OF REMOVABLE DENTURES

V.V. TREZUBOV¹

L.G. KOSENKO²

*¹St. Petersburg State Medical
University named after academician
I.P. Pavlov*

*²Dentistry clinic "Ulybka plus",
Klin*

e-mail: looper_anastasia@mail.ru

In the review description of finalized indications for use of adhesive prosthetic creams on the ground of reduced questionnaire and interview of dentists and patients with full loss of teeth using laminar dental prosthesis.

Key words: fixation of removable dentures, adhesive fixation means.



УДК 616.314.76:66.063.5

ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗРУШЕНИЯ КОМПОЗИЦИЙ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИХ ЦЕЛОСТНОСТЬ ЗУБНОГО РЯДА ПРИ ОДНООСНОМ РАСТЯЖЕНИИ

А.А. КОПЫТОВ¹
Е.А. КУЗЬМИНА¹
Д.А. КОЛЕСНИКОВ¹
Е.Г. КОЛОБОВА¹
А.В. ЯМЩИНСКИЙ²

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *МУЗ «Стоматологическая поликлиника №1», г. Белгород*

e-mail: kopytov@bsu.edu.ru

Наномасштабный дизайн стоматологических материалов обеспечивает их нетривиальные характеристики. Разработанная формула нанодесенситайзера «СуперГАП+», с одной стороны, обуславливает надёжную профилактику ирритации пульпы зуба, с другой, влияет на адгезию стоматологических цементов к дентину. Изучению влияния нанодесенситайзера «СуперГАП+» на адгезию стоматологических цементов посвящена данная статья.

Ключевые слова: десенситайзер, одноосное растяжение, стоматологический цемент.

Ряд авторов упоминают благотворное влияние на течение адаптационно – реабилитационного процесса челюстно-лицевой области в целом, использование витальных зубов опорными в цельнолитых металлокерамических протезах [7, 8]. Исключением из этого правила являются случаи протезирования лиц моложе 20 лет и пациентов, страдающих тяжёлыми и/или генерализованными формами пародонтита [6, 3]. Необходимо учитывать, что после препарирования зубов остаются открытыми дентинные каналы, что приводит к гиперчувствительности. В связи с этим возникает возможность развития пульпита зубов, включённых в ортопедическую конструкцию, как следствие воздействия химических и физических агентов, а также бактерий и продуктов их жизнедеятельности.

Отдельно рассматриваются показания к депульпированию зубов, планируемых опорами в несъёмную конструкцию, имеющих различные оси установки, как правило, превышающие 15° или конвергировавших на таковые величины в случае утраты апроксимальных контактов [4, 5]. В результате экспериментальных, функциональных и клинических исследований установлено, что степень ятрогенной конвергенции боковых стенок зубов должна быть в пределах от 3 до 10° при высоте коронковой части в пределах 10 мм [1].

Увеличение конусности зуба уменьшает площадь сцепления между поверхностями зуба и стенками коронки, приводя к снижению ретенции и расцементировке несъёмного протеза. Следовательно, чем больше поверхность культи зуба, тем больше ретенция искусственной коронки (всей ортопедической конструкции). Однако увеличение ретенционной площади лимитируется, с одной стороны, высотой центральной окклюзии – необходимо снимать ткани зуба объемом, обуславливающим достаточные прочностные характеристики конструкции. С другой стороны, считается оптимальным формировать круговой уступ на уровне десневого края, что является условием профилактики пародонтита [2, 5].

Проблему увеличения ретенции несъёмных стоматологических реставраций, зачастую укрепляемых на витальных зубах, в данном аспекте необходимо рассматривать двояко, что подразумевает:

1. Синтез составов, защищающих пульпу зуба от динамического воздействия химико-физических раздражителей и биогеоценоза ротовой полости.
2. Разработку составов, обуславливающих надёжную фиксацию несъёмной конструкции, с учётом соотношения плоскостей зуба и коронки, а также геометрии осей установки опорных зубов и высоты центральной окклюзии.

В данной статье изучается целесообразность применения композиции СуперГАП+ на основе наноразмерного гидроксиапатита. Основной целью применения

препарата является снижение восприимчивости культей зубов при безусловном сохранении условий надёжной фиксации несъёмной конструкции.

Цель исследования. Дать сравнительную оценку адгезивным свойствам фиксирующих цементов в совместном применении с нанодесенситайзером «СуперГАП+», определив силы, разрушающие композицию «зуб-коронка» в процессе осевого воздействия при различных углах конвергенции стенок культи зуба.

Материалы и методы. Для решения вышеуказанных проблем был разработан состав материала «СуперГАП», планируемый для лечения чувствительности зубов, а также при лечении глубокого кариеса с целью изоляции полостей перед внесением цементных подкладок, постоянных пломб. Следующим шагом, решения проблемы сохранения витальности зубов, используемых опорными в несъёмных конструкциях, стал материал «СуперГАП+», который также может применяться для обработки культи зуба перед цементированием коронок и мостовидных протезов.

Нанодесенситайзер "СуперГАП+" на водно-спиртовой основе содержит:

- наноразмерный гидроксиапатит (продольный размер кристалла 80 – 100 нм, поперечный 20 – 30 нм) – наполнитель, пролонгировано минерализующий твердые ткани зуба;
- цетримид – четвертично-аммонийная соль – антисептик, снижающий поверхностное натяжение водных систем и способствующий проникновению материала в дентинные каналы;
- гидроокись кальция, создающую щелочную бактерицидную среду и стимулирующую образование вторичного дентина;
- соль калия, снижающую нервный импульс болевых ощущений.

Щелочная среда препарата нейтрализует избыток фосфорной кислоты цинкфосфатного, силикатного, силикофосфатного цементов, а также полиакриловой кислоты стеклоиономерного цемента путем образования кальциевых солей, обеспечивающих эффективный барьер от кислотного воздействия и химическую защиту дентина и пульпы. Колориметрические характеристики препарата предотвращают нежелательное окрашивание дентина. Благодаря реологическим свойствам препарат легко наносится на обрабатываемые поверхности и проникает в дентинные каналы, при подсушивании внутри каналов образуются запечатывающие пробки.

К исследованию были приняты сорок сформировавшихся премоляров, удалённых по ортодонтическим показаниям.

Каждый из зубов четырежды подвергался нагружению одноосным растяжением:

- 1) зуб обрабатывался с углом конвергенции стенок 3° (суммарный угол 6°), определялась сила адгезии цемента к дентину без предварительной обработки дентина минерализующим герметиком;
- 2) определялась сила адгезии цемента к дентину после предварительной обработки дентина минерализующим герметиком;
- 3) зуб дорабатывался, угол конвергенции стенок увеличивался до 6° (суммарный угол 12°), определялась сила адгезии цемента к дентину без предварительной обработки дентина минерализующим герметиком;
- 4) определялась сила адгезии цемента к дентину после предварительной обработки дентина тем же минерализующим герметиком;

В качестве герметиков тестировались: традиционно применяемый стоматологический материал «Кальцетат» и разработанная композиция СуперГАП+».

Стоматологический материал «Кальцетат» наносили на высушенные поверхности культи зуба, предварительно очищенные водо-воздушной смесью. Через 2-3 минуты на дентине образовывалась плёнка. Наполнитель (гидроокись и фторид кальция) состоит из частиц, отличающихся гранулометрически и структурно, по этой причине поверхность плёнки шероховата, что создаёт условия для адгезии апплицируемого материала. Образовавшаяся пленка, прилегая к поверхности дентина, закупоривает дентинные каналы, что предотвращает подлежащие слои и пульпу от

различного рода химических и физических повреждений. Образовавшаяся плёнка изменяет тип неровности поверхности дентина от перпендикулярного к куполообразному.

Нанодесенситайзер СуперГАП+ наносили на высушенные поверхности зуба, предварительно очищенные водо – воздушной смесью. В течение 30 секунд материал тщательно втирали. Реологические и тиксотропные свойства материала обеспечивают его проникновение в просвет дентинных канальцев, что исключает необходимость тщательного высушивания каждого слоя нанесенного препарата и соблюдения дискретности нанесений слоёв, обязательного в случаях применения пленкообразующих препаратов и лаков. Препарат не прилегает (отсутствует эффект плёнообразования) к поверхности дентина, а проникает на глубину 10-50 мкм и, выполняя дентинные канальцы, сохраняя поверхность шероховатой, что положительно сказывается на адгезии цемента к дентину.

Укрепляли коронки на зубы после их тщательной обработки «Ангидрином» и фиксировали цинкфосфатным цементом «Уницем» или стеклоиономерным цементом «Цеминон – Ф». В конце каждого этапа культи зубов для очистки от остатков цемента вручную обрабатывались наждачной бумагой Р600 по ISO (77), зернистость – 24,8-26,8 мкм.

Для надёжной фиксации зубов сконструировали приспособление, состоящее из кюветы зуботехнической малой латунной, имеющей основание с двумя пазами и верхнюю часть с двумя выступами. Внутренний диаметр верхней части кюветы, совпадающей выступами с нижней частью равен 40 мм. Диаметр отверстия, служащего для опорожнения кюветы, равен 25 мм.

Фиксация зуба в кювете осуществлялась следующим образом. Корень зуба просверливался в коронарной трети. В отверстие вставлялась стальная ортодонтическая проволока диаметром 1,1 мм, длиной 38 мм. Конусность кюветы обеспечивает достаточную фиксацию зуба в объёме верхней части кюветы, с тем условием, чтобы шейка зуба выступала над плоскостью совмещения верхней и нижней частей кювет на 1-2 мм. В непосредственной близости от перфорационного отверстия корня на стальную проволоку накидывался отрезок медной проволоки марки ММ (мягкая) $d=0,5$ мм, длиной не менее 100 мм. Концы отрезка проволоки выводились из отверстия, служащего для опорожнения кюветы, скручивались при помощи помещённого в получившуюся петлю стального бора для прямого наконечника. Скручивающие движения бора уменьшают длину медной проволоки, посредством чего стальная проволока расклинивается в объёме кюветы и укрепляет тем самым положение зуба (рис. 1).

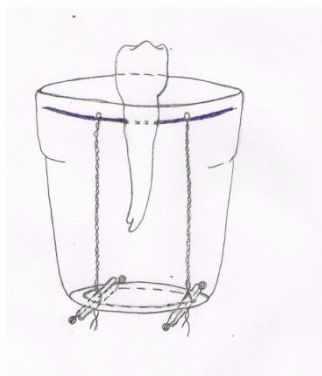


Рис. 1. Премоляр зафиксирован в кювете, приготовленной к заполнению быстротвердеющей пластмассой

Подобные манипуляции проводят с противоположной стороны корня зуба. Следующим этапом с избытком наполняют кювету самотвердеющей пластмассой, которую выводят через отверстие, служащее для освобождения кюветы, формируя вне кюветы массив пластмассы, укрывающий боры для прямого наконечника, что так же служит укреплению конструкции. До затвердевания пластмассы ей придают форму, обуславливающую устойчивое нахождение кюветы на горизонтальной поверхности и возможность препаровки зуба.

Для корректной препаровки зуба использовали устройство (рис. 2) предложенное в работе [5]. Препаровку зуба проводили стандартным способом, с воздушно-водяным охлаждением турбинным наконечником, применяя алмазные боры «РосБел» 314.199.532.012. Круговой уступ формировали на 1 мм апикальное эмалево-цементной границы, культю зуба обработали водо-воздушной смесью в течение 1 минуты и высушили струёй воздуха. Затем провели стандартную процедуру, итогом которой предстала литая цельнометаллическая коронка (ЛЦК) с крепёжным кольцом в центре жевательной поверхности.



Рис. 2. Кювета с зубом и устройство, используемое для корректной препаровки зуба

Затем приспособление с зафиксированным в ней самотвердеющей пластмассой зубом и укрепленной с использованием стоматологического цемента ЛЦК помещали в термостат на 48 часов при температуре 37°C и влажностью 100%. На следующем этапе определяли силу адгезии цемента к дентину. Приспособление укрепляли в универсальной напольной электромеханической испытательной машине Instron 5882. Тестовую скорость одноосного растяжения установили 1мм/мин. После отрыва металлической композиции от зуба рассчитывали нагружение (в МПа), результаты подвергали статистическому анализу.

Принятые к исследованию зубы разделили на две группы, в зависимости от применяемого для фиксации композиции цемента. Группы, в свою очередь, разделили на равные подгруппы, для изучения влияния на адгезию цементов к дентину в зависимости от применяемых десенситайзеров.

Первый этап исследования. На зубах первой группы укрепляли ЛЦК без предварительной обработки десенситайзером культей, используя цинкфосфатный цемент «Уницем». При приложении нагрузки одноосным растяжением, соответствующей величине 2,0 МПа, происходила расцементировка ЛЦК. На зубах второй группы укрепляли ЛЦК, без предварительной обработки десенситайзером культей, применив стеклоиномерный цемент «Цемион – Ф». По достижении силы растяжения, соответствующей 4,1 МПа композиция разрушилась.

Второй этап исследования. На зубах первой группы, укрепляли ЛЦК при помощи цинкфосфатного цемента «Уницем», предварительно обработав культи зубов первой подгруппы десенситайзером «СуперГАП+», на культи второй подгруппы нанесли десенситайзер «Кальцетат». В первом случае композиция разрушилась при силе растяжения, соответствующей 1,9 МПа, во втором – 1,5 МПа. Следовательно, в подгруппах первой группы адгезия уменьшилась на 5% и 25%. На зубах второй группы, укрепляли ЛЦК при помощи стеклоиномерного цемента «Цемион – Ф», предварительно обработав культи зубов первой подгруппы десенситайзером «СуперГАП+» второй подгруппы десенситайзером «Кальцетат». В первой подгруппе расцементировка произошла при усилии, соответствующем 3,96 МПа, во второй – 3,12 МПа. В подгруппах второй группы адгезия уменьшилась на 4% и 14% соответственно.

Третий этап исследования. После доработки культей зубов до угла конвергенции стенок 12° , на зубах первой группы, укрепляли ЛЦК без предварительной обработки культей десенситайзерами при помощи цинкфосфатного цемента «Уницем», во второй группе применяли стеклоиономерный цемент «Цемион – Ф». Разрушение композиций одноосным растяжением произошло при нагружениях, соответствующих 1,8 и 4,0 МПа. Усилие, потребовавшееся на разрушение композиций, уменьшилось в группах на 5% и 2% соответственно.

Четвёртый этап исследования. Покрыв, культы зубов первой группы первой подгруппы десенситайзером «СуперГАП+», второй подгруппы десенситайзером «Кальцетат», ЛКЦ укрепили цинкфосфатным цементом «Уницем». Расцементировка коронок в первой подгруппе произошла при достижении усилия, соответствующего 1,7 МПа, во второй – 1,2 МПа. Усилие, потребовавшееся для разрушения, уменьшилось в первом случае на 15%, во втором на 40%. Перед фиксацией ЛЦК на стеклоиономерный цемент «Цемион – Ф» культы зубов второй группы первой подгруппы обработали десенситайзером «СуперГАП+», а второй подгруппы – десенситайзером «Кальцетат». Разрушение композиций произошло при нагружении, соответствующем силе растяжения 3,76 и 2,94 МПа. Композиции ослабли на 8% и 28% соответственно (табл.1).

Таблица 1

Значение одноосного растяжения (МПа), при воздействии которого наблюдалось разрушение композиций

Этап исследования	1 группа фиксация ЛЦК на цемент «Уницем»		2 группа фиксация ЛЦК на цемент «Цемион – Ф»	
	1 подгруппа «СуперГАП+»	2 подгруппа «Кальцетат»	1 подгруппа «СуперГАП+»	2 подгруппа «Кальцетат»
Угол конвергенции стенок 6° , зубы предварительно не обработаны	2,0		4,1	
Культы зубов обработаны десенситайзерами	1,9	1,5*	3,96	3,12*
Угол конвергенции стенок 12° , зубы предварительно не обработаны	1,9		4,0	
Культы зубов обработаны десенситайзерами	1,7*	1,2*	3,76*	2,94*

*Различия в прилагаемом усилии, приводящем к разрушению композиции по отношению к первоначальным значениям, достоверны ($p < 0.05$).

На заключительном этапе исследования проводилась микроскопия поверхностей культей зубов, предварительно обработанных нанодесенситайзером «СуперГАП+», с применением растрового ионно-электронного микроскопа Quanta 200 3D, оснащённого цифровой камерой Digiview II. При разрушении композиции одноосным растяжением на обработанных поверхностях культей зубов визуализировались как выполненные дентинные каналцы, так и зияющие (рис. 3). Данный факт позволяет сделать вывод о том, что нанодесенситайзер «СуперГАП+» в равной степени изотропен по адгезивным характеристикам, как дентину зуба, так и стеклоиономерному цементу «Цемион – Ф».

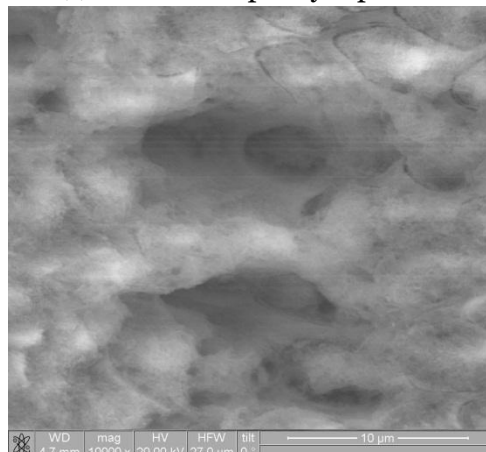


Рис. 3. Выполненные и зияющие дентинные каналцы

С целью исключения гипотезы об избирательном выполнении нанодесенситайзером «СуперГАП+» дентинных канальцев, зубы раскалывались по оси, и исследовался слой дентина, образующий жевательную поверхность. При исследовании канальцев с зияющими устьями, апикальное устье визуализировались выполненные объёмы канальцев, что позволяет делать вывод о тотальном и протяжённом выполнении дентинных канальцев нанодесенситайзером «СуперГАП+» (рис. 4).

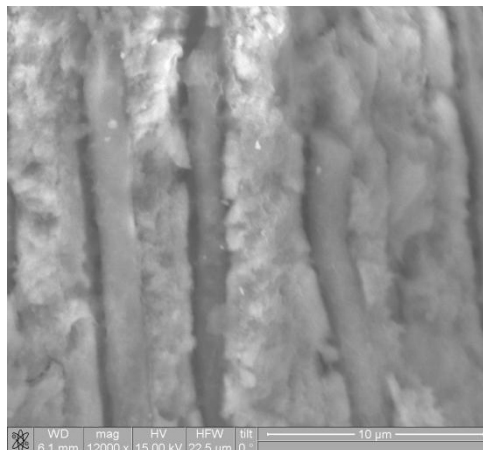


Рис. 4. Нанодесенситайзер «СуперГАП+» выполнение дентинных канальцев с зияющими на поверхности устьями

В работах, изучающих критическое деформирование материалов в условиях «жёсткого нагружения», описана с позиции механики микронеоднородных сред подобная кинетика разрушения образцов при растяжении. Как в описанных случаях [9], так и в нашем, разрушение материала не является мгновенным актом, а происходит со временем. Сначала материал разрыхляется, образуются микротрещины, накапливается на уровне микроструктуры рассеянная поврежденность. Микротрещины прорастают в магистральную внутреннюю трещину, развивается деформационное разупрочнение материала, падает его сопротивление (рис. 5).

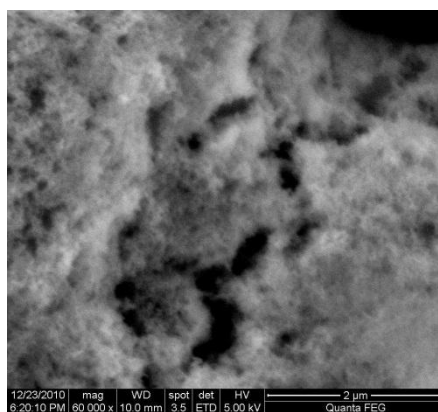


Рис. 5. Трещиноватость цемента «Цемион – Ф». Снимок внутренней поверхности ЛКЦ после разрушения композиции

Таким образом, разрушение реставраций в ходе необратимого пластического деформирования является следствием уменьшения эффективной площади сечения объёма материала, воспринимающего нагрузку.

Выводы:

1. Разработанная модель и способ позволяют определять влияние геометрии культы зуба и химии исследуемых материалов на силу адгезии цемента к дентину.
2. С увеличением угла конвергенции стенок культей зубов от 6° до 12° в отсутствии предварительной обработки культей зубов десенситайзерами достоверного



уменьшения усилия, приводящего к разрушению композиции при одноосном растяжении, не выявлено.

3. Наименьшее усилие (1,2 МПа), приведшее к разрушению композиции, определено во второй подгруппе первой группы при фиксации литой цельнометаллической коронки на цинкфосфатный цемент «Уницем» после предварительной обработки культи десенситайзером «Кальцетат». Полистирольная гидрофобная пленка, нарушает адгезию гидрофильных цементов (на водной основе) к дентину.

4. При фиксации литой цельнометаллической коронки на стеклоиономерный цемент «Цемион – Ф» после предварительной обработки культи десенситайзером «СуперГАП+», проведенная в первой подгруппе второй группы, потребовалось усилие для разрушения композиции 3,96МПа, что на 4% меньше, чем и исходное усилие.

5. Реологические свойства нанодесенситайзера «СуперГАП+», а именно, способность проникать в микродефект и образовывать пробки внутри просвета дентинных канальцев, сохраняя неизменным перпендикулярный тип неровности, определяющий шероховатость дентина, позволяет рекомендовать его сочетание с любым из известных цементов в клинике ортопедической стоматологии.

Литература

1. Арутюнов, С.Д. донтопрепарирование под ортопедические конструкции зубных протезов / С.Д. Арутюнов, И.Ю. Лебеденко – М.: Практическая медицина, 2007. – 80с.
2. Жидких, Е.Д. Системная оценка эффективности комплексного лечения генерализованных форм пародонтита: Дис. . канд. мед. наук / Е.Д. Жидких. – СПб. – 2000. – 149 с.
3. Каламкар, Х.А. Ортопедическое лечение с применением металлокерамических протезов / Х.А. Каламкар – М.: МИА 2003. – 216 с.
4. Каливарджиян, Э.С. Способы сохранения твёрдых тканей зубов с жизнеспособной пульпой под опору для несъёмных конструкций протезов / Э.С. Каливарджиян, Д.В. Алабовский // Современная ортопедическая стоматология. – 2006. – №5. С.30-33.
5. Копытов, А.А.. Динамика показателей десневой жидкости в процессе реабилитации пациентов с мостовидными протезами при различном наклоне опорных зубов: Дис. ... к.м.н / А.А. Копытов // МГМСУ, 2008. – 151 с.
6. Русак, А.С. Подготовка зубов при протезировании металлокерамическими конструкциями / А.С. Русак // Вестник стоматологии 2009 №2. – 70-75 с.
7. Трезубов В.Н. Ортопедическая стоматология./ В.Н. Трезубов, А.С. Щербаков, Л.М. Мишнёв. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 479 с.
8. Шиллинбург Основы препарирования зубов. / Шиллинбург, Якоби, Баркет // Москва: Азбука 2006 371 с.
9. Шин, Р.Г. Механизмы деформирования микронеоднородной среды / Р.Г. Шин, В.Л. Катков // Проблемы прочности. – 1987. – №10. – С. 72-74.

INVESTIGATION OF THE DESTRUCTION OF COMPOSITES, RESTORING THE INTEGRITY OF THE DENTITION IN UNIAXIAL TENSION

A.A. KOPYTOV¹

E.A. KUZMINA¹

D.A. KOLESNIKOV¹

E.G. KOLOBOVA¹

A.V. YAMCHINSKY²

¹⁾ *Belgorod National Research University*

²⁾ *Municipal Dental Clinic №1, Belgorod*

e-mail: kopytov@bsu.edu.ru

Nanoscale design of dental materials provides their nontrivial features. Developed formula nanodesensitizer "SuperGAP + ", on the one hand, causes a reliable prevention of irritation of the dental pulp, on the other hand, affects the adhesion of dental cements to dentin. Studying the effect of nanodesensitizer "SuperGAP +" on the adhesion of dental cements subject of this article.

Key words: desensitizer, uniaxial tension, a dental cement.

УДК 016.314-089.23-037+616-06

ВОСПРИЯТИЕ СОБСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМИ БОЛЬНЫМИ ДО И ПОСЛЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СМЕЩЕНИЯ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Н.В. ЛАПИНА

*Кубанский государственный
медицинский университет,
г. Краснодар*

e-mail: prst_23@mail.ru

Одним из наиболее распространенных осложнений клиники частичной потери зубов являются смещения нижней челюсти. Лечение данной патологии влияет на психологическое состояние пациентов и повседневную деятельность. Восполнение зубных рядов после лечения деформаций ведет к изменению суммарных психических измерений на 13,2%, а суммарные физические измерения остаются на том же уровне.

Ключевые слова: качество жизни, субъективная оценка, смещение нижней челюсти, ортопедическое лечение.

Одним из наиболее распространенных осложнений клиники частичной потери зубов являются смещения нижней челюсти [1, 4].

Дистальное смещение нижней челюсти возникает чаще всего в связи с потерей боковых групп зубов, несвоевременным протезированием, наличием преждевременных зубных контактов, смещающих нижнюю челюсть дистально.

Трансверзальное смещение нижней челюсти чаще всего возникает в результате удаления зубов и несвоевременного протезирования, локальной формы повышенной стираемости зубов, ошибок протезирования, преждевременных зубных контактов с последующим смещением нижней челюсти. Жевательные мышцы (чаще крыловидные) для поддержания окклюзионной гармонии находятся в перенапряжении, в дальнейшем развивается дискоординация и асинхронность их функций [2, 6, 7]. Возникает стойкий спазм, появляется резкая болезненность. Одностороннее спастическое сокращение жевательных мышц приводит к трансверзальным смещениям нижней челюсти. При несвоевременном лечении патология прогрессирует, т.к. мышечный спазм способствует еще большим деформациям окклюзии, локальной повышенной стираемости зубов на стороне спазма, нарушению соотношения зубов и другим изменениям.

Одномоментное дистальное и трансверзальное смещение нижней челюсти возникает в результате потери дистальной группы зубов и снижения межальвеолярной высоты. Односторонний мышечный спазм приводит к асинхронной функции жевательных мышц, которые смещают нижнюю челюсть латерально и сагиттально. Мышечковый отросток нижней челюсти на стороне смещения совершает атипичные движения и сдавливает внутри суставной мениск, возникает боль и хруст в области сустава [3, 8].

Внешние изменения вследствие частичной потери зубов, нарушение функции жевания и речи оказывают негативное воздействие на эмоциональное состояние, приводя к социальной дезадаптации пациентов, а также к изменениям в психологической сфере, усугубляя эту проблему и снижая повседневную деятельность. Влияние заболевания и лечения на благополучие человека отражает понятие «качество жизни». Показатель качества жизни позволяет дать количественную оценку многокомпонентных характеристик жизнедеятельности человека – совокупность физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанного на его субъективном восприятии. Этот показатель изменяется во времени в зависимости от состояния пациента, обусловленного рядом эндогенных и экзогенных факторов [1, 2, 3, 5, 6, 7]. Использование критериев качества жизни в современной медицине особенно важно, т.к. позволяет выяснить комплексное отношение пациента к своему заболеванию и назначенному лечению.

Цель настоящей работы состояла в изучении возможности использования критерия «качество жизни» как субъективной оценки восприятия собственного здоровья пациентами со смещениями нижней челюсти до и после ортопедического лечения.

Исследование было выполнено на 15 больных с частичным отсутствием зубов, осложненных смещением нижней челюсти. Из них: трансверзальное смещение нижней челюсти наблюдалось у 3 чел.; дистальное – у 8 чел.; трансверзальное и дистальное – у 4 чел. Анкетирование пациентов проводилось при помощи опросника MOS SF-36 и специализированного стоматологического опросника ОНПР – 14 в три этапа: 1- до лечения смещения нижней челюсти у пациентов с частичным отсутствием зубов; 2 – после лечения смещения нижней челюсти и 3 – после окончательного ортопедического лечения. Оценку качества стоматологического ортопедического лечения проводили путем анализа окклюзиограмм до и после лечения.

Этиологическим фактором смещения нижней челюсти являлись: потеря дистальной группы зубов; ошибки протезирования; обширные кариозные поражения зубов; преждевременные зубные контакты, возникающие при наложении пломб; повышенная стираемость зубов.

Всем 15 больным со смещением нижней челюсти изготавливались окклюзионные каппы на верхнюю челюсть с разобщением межокклюзионной высоты на 2 – 3 мм, отпечатками зубов антагонистов и наклонной плоскостью во фронтальном или боковых отделах. Каппой больные пользовались в течение 1,0 – 1,5 месяцев. Изготовление ортопедических конструкций, терапевтическая и хирургическая санация полости рта осуществлялись под контролем капп. Заключительным этапом лечения было рациональное протезирование. Боль и чувство дискомфорта в жевательных мышцах и пародонте отсутствовали. Пациенты быстро адаптировались к ортопедическим конструкциям.

При дистальном смещении нижней челюсти мышечковый отросток смещается кзади и ширина суставной щели становится минимальной. Проведенное лечение с последующим рациональным протезированием нормализует положение мышечкового отростка в суставной ямке. Для замещения дефектов зубных рядов использовались как съемные, так и несъемные конструкции. Наиболее часто дефекты зубных рядов восстанавливались мостовидными протезами, реже съемными конструкциями.

Качество проведенного ортопедического лечения полости рта оценивали путем анализа окклюзиограмм до и после протезирования.

Динамика показателей качества жизни, оцениваемая по общему опроснику MOS SF-36, у стоматологических больных до и после лечения смещения нижней челюсти и по окончании ортопедического лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1

Динамика параметров «качества жизни» по опроснику mos SF-36 у пациентов до и после лечения смещения нижней челюсти и после завершения ортопедического лечения

Параметры	До лечения смещения н/ч M \pm m n=15	После лечения смещения н/ч M \pm m n=15	После ортопедического лечения M \pm m n=15
1	2	3	4
Физическое функционирование (PF)	62,4 \pm 5,3	75,4 \pm 3,7 P ₁ <0,05	77,2 \pm 4,3 P ₂ <0,05; P ₃ <0,05
Ролевое физическое функционирование (RF)	58,7 \pm 4,0	68,5 \pm 4,3 P ₁ <0,05	70,1 \pm 3,0 P ₂ <0,05; P ₃ <0,05
Боль (BP)	51,2 \pm 4,3	64,8 \pm 4,2 P ₁ <0,01	76,0 \pm 5,8 P ₂ <0,05; P ₃ <0,05
Общее здоровье (GH)	53,4 \pm 2,8	61,0 \pm 3,8 P ₁ <0,01	65,1 \pm 4,8 P ₂ <0,05; P ₃ <0,01



Продолжение табл. 1

1	2	3	4
Суммарные измерения физического здоровья (PSH)	43,4±1,2	44,3 P ₁ <0,05	46,5 P ₂ <0,05; P ₃ <0,05
Жизнеспособность (VT)	48,7±5,1	55,8±4,8 P ₁ <0,01	56,3±3,2 P ₂ <0,01; P ₃ <0,05
Социальное функционирование (SF)	53,7 ±2,8	76,7±3,4 P ₁ <0,05	77,2±5,4 P ₂ <0,05; P ₃ >0,05
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	55,2±4,7	85,0±6,7 P ₁ <0,05	87,0±8,3 P ₂ >0,05; P ₃ <0,05
Психическое здоровье (MH)	42,4±3,2	71,3±4,8 P ₁ <0,05	73,5±5,2 P ₂ >0,05; P ₃ <0,05
Суммарные измерения психологического здоровья (MSH)	37,0±1,1	50,0±3,2 P ₁ <0,05	50,3±3,0 P ₂ <0,05; P ₃ >0,05

Примечание: P₁ – показатель достоверности между данными столбцов 2 и 3. Соответственно: P₂ – между 2 и 4, P₃ – между 3 и 4

Так, у больных до лечения показатель физического функционирования был на 13% меньше, чем после лечения смещения нижней челюсти. Соответственно показатели: ролевого физического функционирования меньше на 9,8%, показатель боли на 13,6%, а общего здоровья было меньше на 7,6%. Суммарные измерения физического здоровья были меньше всего на 1,1%, чем у людей после лечения смещения нижней челюсти.

У больных до лечения смещения нижней челюсти, по сравнению с таковыми после лечения, показатели жизнеспособности были меньше на 7,1%, социального функционирования – на 23,0%, ролевого эмоционального функционирования – на 29,8% и психического здоровья – на 28,9%. Суммарные измерения психологического здоровья у больных до лечения составили 37,0, что на 13% было ниже, чем у пациентов после лечения смещения нижней челюсти.

Показатель физического функционирования у больных до лечения смещений нижней челюсти был на 14,8% меньше, чем после окончательного ортопедического лечения. Соответственно показатели: ролевого физического функционирования меньше на 11,4%, показатель боли на 24,8%, а общего здоровья было меньше на 11,7%. Суммарные измерения физического здоровья были меньше всего на 3,1%, чем у людей после ортопедического лечения.

У больных до лечения по сравнению с людьми после окончательного ортопедического лечения показатели, соответственно: жизнеспособности на 7,6%, социального функционирования на 23,5%, ролевого эмоционального функционирования на 31,8% и психического здоровья на 31,1% были меньше. Суммарные измерения психологического здоровья у больных до лечения составили 37,0, что на 13,3% было ниже, чем у пациентов после ортопедического лечения.

Восприятие стоматологического здоровья по результатам анкетирования пациентов по специализированному стоматологическому опроснику OHIP – 14 со смещениями нижней челюсти до лечения составило 48,5%, после лечения деформаций – 87,9%, а после протезирования зубных рядов – 95,6%.

Частота встречаемости ответов, которые характеризуют степень дискомфорта пациента, связанного со стоматологическими проблемами представлена на рис. 1.

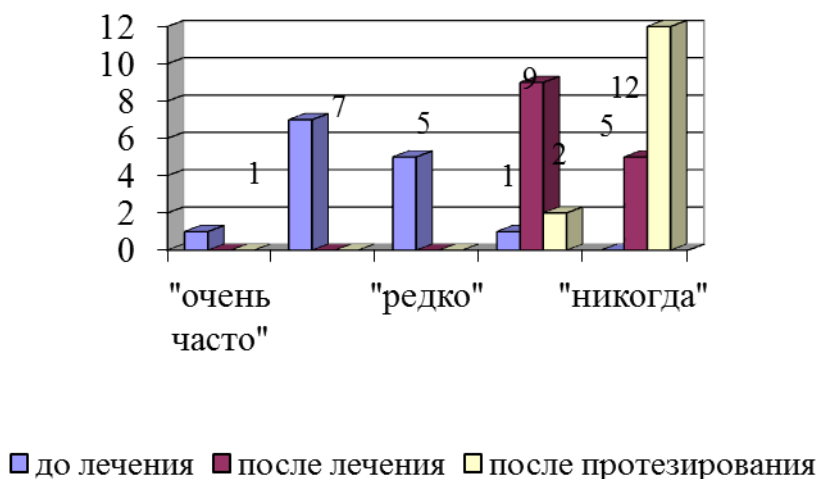


Рис. 1. Частота встречаемости ответов по опроснику OHIP-14. Данные представлены в абсолютных числах

Для возможности анализа полученных результатов двух опросников данные анкетирования представлены в виде: «чем больше показатель – тем лучше восприятие собственного здоровья». Для этого модифицирована шкала стоматологического опросника OHIP-14 и все результаты анкетирования по двум опросникам нормированы (рис. 2).

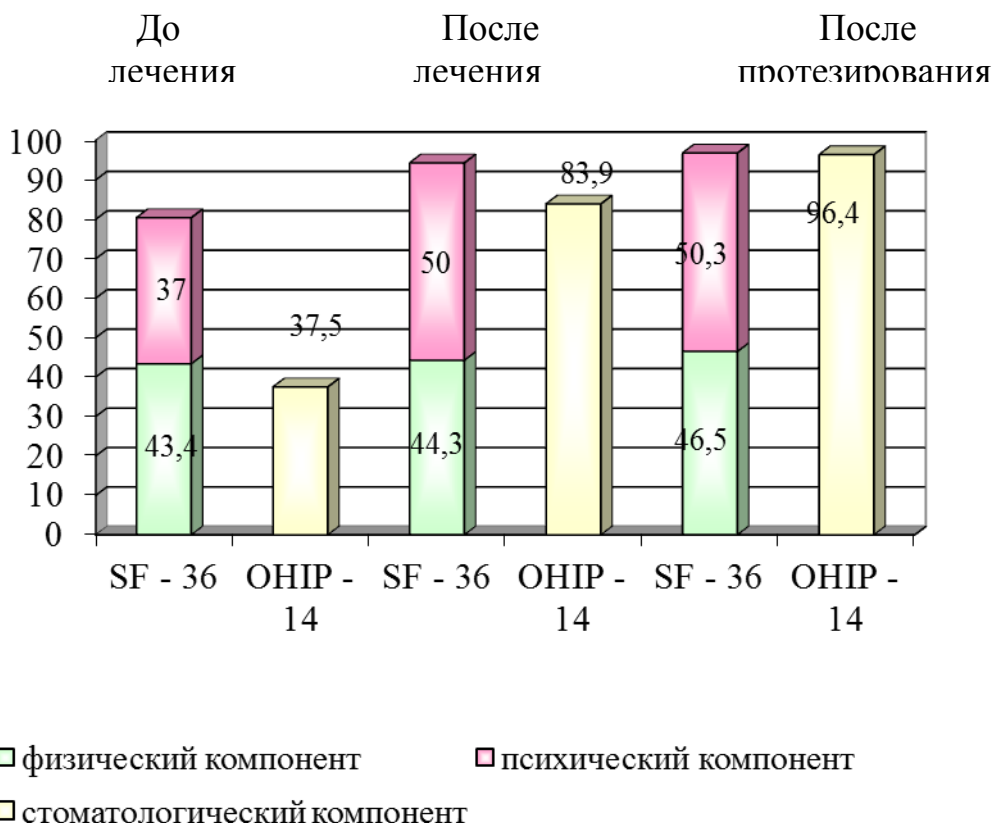


Рис. 2. Результаты анкетирования пациентов по опроснику MOS SF-36 и специализированного стоматологического опросника OHIP – 14

При анализе всего периода лечения частичного отсутствия зубов, включающего в себя специализированную ортопедическую подготовку, по динамике показателей качества жизни видно, что изменения компонентов физического здоровья (кроме

показателей общего здоровья) значительно меньше, чем компонентов психического здоровья, а показатели стоматологического компонента увеличиваются практически в два раза. Обращает на себя внимание, что показатели физического функционирования за весь период лечения в среднем изменились на 14,8%, показатели психологического здоровья – на 31,1%, в то время как стоматологический компонент после окончательного протезирования увеличился на 58,9%.

Таким образом, смещение нижней челюсти у лиц с сопутствующими заболеваниями при частичном отсутствии зубов встречается часто и является осложнением вследствие сложных нарушений окклюзии. Восполнение дефектов зубных рядов невозможно без устранения данной патологии. Для повышения эффективности ортопедического лечения у лиц с сопутствующими заболеваниями рационально использовать окклюзионные каппы на верхнюю челюсть с разобщением межокклюзионной высоты на 2 – 3 мм, отпечатками зубов антагонистов и наклонной плоскостью во фронтальном или боковых отделах.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что лечение смещения нижней челюсти в наибольшей степени влияет на психологическое состояние пациентов и повседневную деятельность. Восполнение зубных рядов после лечения деформаций ведет к изменению суммарных психических измерений на 13,3%, а суммарные физические измерения остаются практически на том же уровне.

Литература

1. Котов, М.С. Оценка качества жизни пациентов, связанного со здоровьем /М.С. Котов, В.И. Подолужный// Медицина в Кузбассе. – 2007. – №3. – С. 15-18.
2. Кузьмина, Э.М. Модель проведения эпидемиологического стоматологического обследования населения по критериям Всемирной организации здравоохранения /Э.М. Кузьмина// Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – №6. – С. 13-16.
3. Кузьмина Э.М., Васина С.А. и др. Современные критерии оценки стоматологического статуса при проведении эпидемиологического обследования населения (продолжение) /Э.М. Кузьмина [и др.]//Стоматолог. – 2008. – №4. – С. 32 – 42.
4. Сиволол, С.И. Нарушения речи: стоматологические аспекты /С.И. Сиволол// Стоматолог. – 2006. – №9. – С. 27-28.
5. Oral Health of United States Adults: National Findings./ A.J. Miller [et al.]// – US Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institute of Health. – 1987. – 112 p.
6. Oral health status and health-related quality of life: a systematic review / M. Naito [et al.] // Journal of Oral. Science. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 1-7.
7. Sheiham, A. Oral health, general health and quality of life / A. Sheiham // Bulletin of the World Health Organization. – 2005. – Vol. 83, № 9. – P. 644.
8. Slade, G. Derivation and validation of a short form oral health impact profile. Community Dent Impact Oral Epidemiol./ G. Slade// – 1997. -№ 25. P. 284-290.

PERCEPTION OF OWN HEALTH BY DENTAL PATIENTS BEFORE AND AFTER ORTHOPEDIC TREATMENT OF MANDIBLE DISPLACEMENT

N.V. LAPINA

*Kuban State Medical
University, Krasnodar*

e-mail: prst_23@mail.ru

One of the most common complications of clinical picture of teeth partial loss are displacement of the lower jaw. Treatment of this pathology can affect the psychological state of patients and day-to-day activities. Filling of tooth alignment after elimination of deformations leads to summary mental measurements in 13.2%, and total physical measurements remain at the same level.

Key words: quality of life, subjective assessment, the displacement of the mandible, orthopedic treatment.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616.998.26:616.9-036.21(47-13)

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИРОДНОГО ОЧАГА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ЮГЕ РОССИИ

Ю.М. ТОХОВ¹
А.Р. ЗЛЬКАНОВА²
И.В. ЧУМАКОВА¹

¹⁾ *Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, г. Ставрополь*

²⁾ *Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю, г. Ставрополь*

e-mail: tochov@mail.ru

В статье дана современная характеристика природного очага Крымской геморрагической лихорадки на юге России, представлены основные клинические симптомы, механизм заражения, ландшафтная приуроченность, распределение больных по социально-профессиональным группам, экологическая характеристика основного переносчика

Ключевые слова: природный очаг, Крымская геморрагическая лихорадка, механизм заражения, геморрагический синдром, циркуляция вируса, иксодовые клещи.

В последние годы по эпидемическим проявлениям Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) стала одной из наиболее актуальных инфекций на юге европейской части Российской Федерации. В Российской Федерации заболеваемость КГЛ впервые была зарегистрирована в Краснодарском крае в 1948 г. В дальнейшем случаи заражения людей вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) выявлялись на территории субъектов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов (ЮФО и СКФО) с разной периодичностью.

Крымская геморрагическая лихорадка характеризуется широким географическим распространением, регистрацией новых природных биотопов, активизацией ранее известных природных очагов, тяжестью течения и высоким уровнем летальности. Природные очаги КГЛ известны на обширной территории Европы, Азии и Африки [1, 2].

Анализ территориального распределения больных КГЛ в Российской Федерации с 1999 г. свидетельствует о постепенном и значительном к настоящему времени расширении нозоареала КГЛ. В период с 1999 г. по 2010 г. эпидемические проявления КГЛ регистрировались в Ростовской, Волгоградской, Астраханской областях, Ставропольском крае, в Республиках Дагестан, Калмыкия, Ингушетия. Эпидемически активная территория природного очага КГЛ, расположенного на юге европейской части Российской Федерации, к настоящему времени составляет 48,3% всей территории ЮФО и СКФО [3].

Стремительное развитие эпидемической ситуации по КГЛ на юге европейской части России, нарастающая угроза здоровью и жизни населения региона потребовали срочных мер по стабилизации эпидемической обстановки.

Характерной особенностью любой природно-очаговой инфекции, в том числе и Крымской геморрагической лихорадки, является ее связь с определенными ландшафтно-географическими и климатическими зонами, где обеспечивается необходимый комплекс условий для циркуляции возбудителя. Большая протяженность территории региона и сложность рельефа в его южной части обусловили сильное разнообразие и быструю сменяемость природных процессов, вызывающих изменения погоды. Возрастание интенсивности и масштабов антропогенного воздействия на природные ландшафты Юга России привело к их модификации.

В результате происходящих изменений на территории европейской части Российской Федерации сформировался комплекс условий, обеспечивающих благоприятный фон для функционирования и дальнейшего расширения территорий природных очагов инфекционных болезней, в том числе и природного очага КГЛ.

Крымская геморрагическая лихорадка является природно-очаговым арбовирусным инфекционным заболеванием с преимущественно трансмиссивным механизмом заражения, а также контактным путем распространения инфекции. Возбудитель вызывает тяжелое острое лихорадочное заболевание, сопровождающееся геморрагическими проявлениями и выраженным интоксикационным синдромом.

Инкубационный период длится от 1 до 11 суток, в среднем 3 дня. Продолжительность его определяется особенностями путей заражения пациентов. Наиболее короткий установлен при инокуляционном пути заражения, а более продолжительный – при контаминационном.

Основными клиническими симптомами предгеморрагического периода являются лихорадка, слабость, мышечные боли во всем теле, головные боли диффузного характера, полнокровные, инъецированные склеральные, конъюнктивальные сосуды, приглушенность сердечных тонов, жесткое дыхание, гепатомегалия, боли в животе, заложенность носа, гиперемия зева, гиперемия лица и шейно-воротниковой зоны, относительная брадикардия, боли в поясничной области, тошнота, боли в горле или першение, рвота, головокружение, диарея, лимфоаденопатия регионарных узлов, редкий непродуктивный кашель. При тяжелом течении КГЛ – нарушение сознания, невнятная речь, беспокойство, возбуждение, нарушение сна, менингеальный симптомокомплекс.

Геморрагический синдром (ГС) является клинической «визитной карточкой» КГЛ и характеризуется развитием геморрагий различной степени выраженности и продолжительности и соответствующей кровопотери, определяющих тяжесть и прогноз исхода заболевания. Ранним и характерным проявлением ГС у всех больных КГЛ является геморрагическая сыпь в виде петехий преимущественно в области нижних конечностей (голена, бедра), аксиллярных областях, в местах контакта с тесно прилегающей одеждой, реже в области передней брюшной стенки.

Наиболее частыми в структуре внутренних кровотечений являются желудочно-кишечные и маточные кровотечения. Значительно реже отмечаются кровоизлияния в головной мозг и субарахноидальные кровоизлияния, легочные кровотечения и кровотечения в плевральную полость.

Высокий уровень вирусной нагрузки (ВН) в крови больных КГЛ в первые два дня сопровождается развитием двух вариантов реакции белой крови на инфекцию: нейтропении и нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево вплоть до появления юных, незрелых форм лейкоцитов (Л).

Снижение количества эритроцитов (Эр) наблюдается со 2-х суток от начала заболевания. У всех больных с тяжелым течением КГЛ отмечались изменения морфологии Эр – анизоцитоз, пойкилоцитоз, а также обнаруживались эритробласты. Тромбоцитопения является постоянным признаком инфекции КГЛ. Нарушения тромбоцитопоэза при КГЛ являются следствием патологических процессов в костном мозге [4].

Первые больные КГЛ регистрируются в первой декаде апреля. Так, самый ранний случай заболевания выявлен первого апреля 2008 г. на территории Ростовской области. Рост числа больных начинается со второй декады апреля, достигая своего



максимума в третьей декаде мая. Продолжительность эпидсезона на территории Российской Федерации в среднем составляет 138 дней. На территориях большинства субъектов ЮФО и СКФО (Астраханская, Волгоградская области, Ставропольский край, Республики Калмыкия и Дагестан) эпидсезон длится с апреля по август.

Ведущим механизмом передачи возбудителя КГЛ является трансмиссивный с реализацией инокуляционного или контаминационного путей передачи. Инокуляционный путь передачи реализуется при укусе зараженными клещами, контаминационный – при попадании слюны, гемолимфы на кожу рук и слизистые вследствие раздавливания инфицированных клещей, втирания экскрементов в кожу при их «наползании», при удалении присосавшихся членистоногих с домашних животных (извлечение хоботка клеща с остатками слюны и участка кожи, являющихся наиболее опасным вирусосодержащим материалом). В отдельных случаях заражение человека может происходить при контактном механизме передачи возбудителя КГЛ. При контакте с кровью и кровянистыми выделениями больного заражаются члены семьи, медицинские работники, больные, находящиеся в палате, и т. д. [4,5]. Гемоконтактный путь передачи инфекции также может реализовываться при убое и разделке туш крупного и мелкого рогатого скота, снятии шкурок и разделке туш зайцев и т. п.

Средний возраст больных КГЛ составляет 42,5 лет. Анализ возрастной структуры выявил максимальное количество больных среди лиц трудоспособного возраста от 20 лет до 60 лет (775 человек, что составило 80,6% от общего числа больных). Причем, наибольшее число больных наблюдалось среди людей среднего возраста от 40 лет до 49 лет (258 человек)

Распределение больных КГЛ по социально-профессиональным группам показало, что наибольший удельный вес больных отмечается среди неработающего населения, включая пенсионеров (46,7%), в основном занимающегося содержанием и уходом за поголовьем сельскохозяйственных животных на частных подворьях или выращиванием сельскохозяйственных культур как на собственных приусадебных участках, так и на полях у частных предпринимателей.

Наибольшему риску заражения КГЛ подвержены безработные (34,6%), так как они в основном привлекаются к сезонным сельскохозяйственным работам, а также к периодическому уходу за животными по найму. Далее по частоте регистрации среди больных КГЛ находится социальная группа лиц, работающих в общественном животноводстве и на сельхозпредприятиях (37,5%). Доля служащих в общей структуре составляет 9,9%. В эпидемический процесс также вовлекаются учащиеся и медицинские работники (4,5% и 1,4% соответственно).

Риск заражения и заболеваемость людей КГЛ определяются количественными и качественными параметрами всех компонентов паразитарной системы в природном очаге. Главными экологическими факторами являются количество инфицированных клещей и интенсивность контактов с ними человека. В связи с этим нами на зараженность вирусом Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) было исследовано более 40000 экземпляров иксодовых клещей 11 видов: *H. marginatum*, *H. scupense*, *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *R. rossicus*, *R. sanguineus*, *H. punctata*, *I. ricinus*, *B. annulatus*, *H. parva*, *H. anatolicum*. По результатам лабораторных исследований вирусифорными оказались клещи 9 видов. Из 3754 исследованных проб положительные составили 338 (9%). По видовому составу клещей, вирусифорность их выглядит следующим образом: *H. scupense* (6%), *H. punctata* и *B. annulatus* (3,9%), *D. reticulatus* и *I. ricinus* (2%), *R. rossicus* и *R. sanguineus* (0,6%). Наибольшие показатели вирусифорности отмечены у клещей *H. marginatum* (61% от положительных проб) и *D. marginatus* (20%). Учитывая показатели вирусифорности, следует считать, что основными переносчиками и резервуаром вируса ККГЛ являются клещи *H. marginatum*. В предгорных ландшафтах края, где *H. marginatum* не встречается, носителями вируса являются клещи *D. marginatus*, *D. reticulatus*, *H. punctata*, *I. ricinus*, с наибольшей значимостью первого вида [6].

Проведенный сравнительный анализ видового состава и зараженности вирусом ККГЛ иксодовых клещей на территории Российской Федерации показал, что в целом иксодиды распространены на Юге России мозаично с доминированием некоторых

видов в зависимости от погодно-климатических условий и ландшафтно-географических особенностей тех территорий, которые они населяют.

Наибольшее эпидемиологическое значение как переносчики вируса ККГЛ имеют клещи *Hyalomma marginatum marginatum*.

Излюбленными местами обитания их являются пастбища, лесозащитные полосы, заселенные грачами, забурьяненные участки, неубранные стога сена. Клещи *H. marginatum*, по данным наших исследований, обладают обширным ареалом и встречаются в аридных районах и различного типа степях. Половозрелые особи нападают и питаются на крупных животных – крупном и мелком рогатом скоте, лошадях, собаках; нападают они и на человека.

Активизация имаго, по нашим наблюдениям на территории Центрального Предкавказья, отмечается весной – в конце марта, середине апреля, когда дневная температура достигает +8 ... +12 °С, а ночные температуры не опускаются ниже +2 °С, при маловетреной солнечной погоде. Пик численности имаго на сельскохозяйственных животных приходится на май. При этом индекс обилия достигает 15-24 экз. на одно животное при 100 % заклещённости крупного рогатого скота.

Появление личинок приходится на середину лета (конец июня – начало июля). Нимфы появляются в конце июля – начале августа. Преимагинальные стадии развития паразитируют на мелких животных, основными прокормителями которых являются птицы семейства врановых (грач, ворона), куриные (куропатка).

Полевыми наблюдениями определён эпидемиологически значимый показатель численности имаго *H. marginatum*, при котором начинается заболеваемость людей КГЛ. В условиях региона Юга России он составляет от двух и более экземпляров клещей на одно животное.

Биотические факторы для иксодовых клещей являются определяющими в развитии и существовании вида. Взаимодействие между иксодовыми клещами и их прокормителями происходит за счет трофических и форических связей. Успех в осуществлении сложных циклов развития иксодид определяется тем, насколько они соответствуют особенностям биологии их прокормителей. Так, у клещей многих видов нападение на хозяина обеспечивается «тактикой выжидания», а у клещей *H. marginatum* наиболее развита тактильная и зрительная чувствительность, благодаря чему они способны обнаружить прокормителя на расстоянии нескольких метров. Крупное животное при движении создают вибрацию почвы, которая улавливается клещами, и они целенаправленно двигаются к потенциальной жертве.

Интенсивное освоение человеком природных ресурсов характеризуется антропогенным влиянием на естественные биоценозы, что отражается на изменении структуры биологических компонентов природных очагов болезней. Влияние человека на популяцию иксодовых клещей осуществляется при проведении инсектоакарицидных, агро-мелиоративных мероприятий в природных биотопах, их уничтожение на сельскохозяйственных животных и ряда мероприятий, направленных на сокращение численности диких млекопитающих.

В дикой природе клещи являются естественными и непременными компонентами природных сообществ, участвуют в системе межпопуляционных взаимодействий и играют существенную роль в устойчивом их функционировании, которое представляет собой основу функциональной структуры данного сообщества. Во многих экосистемах паразиты подчиняют собственные экологические связи с экологическими связями других организмов. Со своими прокормителями паразиты теснейшим образом связаны эволюционно отложенными паразито-хозяйными взаимоотношениями и оказывают на хозяев существенное влияние на всех уровнях организации.

Высокая численность иксодовых клещей обеспечивается рядом факторов, таких как высокая численность прокормителей преимагинальных и имагинальных фаз, интенсивное развитие животноводства с использованием обширных территорий под пастбища, а также благоприятными погодно-климатическими условиями для существования иксодид.



Таким образом, в природе постоянная циркуляция вируса поддерживается иксодовыми клещами и их прокормителями. Районы эпидемического проявления КГЛ и конкретные места заражения людей в Российской Федерации совпадают с оптимальными ландшафтно-географическими зонами распространения основного переносчика – *H. marginatum*. Территории, которые можно отнести к особым эколого-эпидемиологическим территориям, требующих повышенного внимания в настоящее время, являются зоны полупустынь и сухих степей юга России.

С целью определения адекватных методов профилактики заболеваемости КГЛ необходимо учитывать территориальное распределение больных КГЛ, динамику заболеваемости, распределение больных по путям передачи инфекции и условиям заражения, заболеваемость среди различных контингентов населения, факторы риска заболеваемости КГЛ.

Необходимо формировать экологическую культуру населения, проводить обучение мерам индивидуальной защиты от нападения клещей, активное ведение санитарно-просветительной работы. Репеллентные и акарицидно-репеллентные средства должны быть доступны.

Литература

1. Hoogstraal, H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa / H. Hoogstraal // J. Med. Entomol. -1979. – Vol.15. – P.307-417.
2. Casals, J. Antigenic similarity between the virus causing ' Crimean-Congo haemorrhagic fever and Congo virus / J. Casals// Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1969. – Vol.131. – P.233-236.
3. Харченко, Т.В. Динамика заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой на территории Российской Федерации /Т.В. Харченко// Актуальные проблемы предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения государств-участников СНГ: матер. X Межгос. научно-практической конф. государств-участников СНГ. – Ставрополь, 2010. – С. 122 – 123.
4. Санникова, И.В. Клинико-лабораторные особенности тяжелых форм Крымской геморрагической лихорадки /И.В. Санникова, Н.И. Ковалевич // Современные аспекты эпидемиологического надзора за особо опасными инфекционными заболеваниями на юге России : материалы науч.-практ. конф. – Ставрополь, 2007. – С. 103-107.
5. Опыт работы по профилактике Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае /Г.Г.Онищенко// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – № 4 (приложение). – М., 2005. – С. 52-55.
6. Тохов, Ю.М. Иксодовые клещи Ставропольского края и их эпидемиологическое значение /Ю.М. Тохов// Ставрополь, 2008. – 196с.

FEATURES OF FUNCTIONING OF THE NATURAL CENTRE CRIMEAN HEMORRHAGIC FEVERS IN SOUTHERN RUSSIA

Yu. M. TOKHOV¹
A.R. ELCANOVA²
I.V. CHUMAKOVA¹

¹*The Federal State Institution of Public Health "Stavropol Research Antiplague Institute" of the ROSPOTREBNADZOR, Stavropol.*

²*Stavropol Territory Board of the Federal Service for Supervision in the Sphere of Consumers' Rights Protection and Welfare of Man, Stavropol.*

e-mail: tochov@mail.ru

The article provides a contemporary description of natural focus of Crimean hemorrhagic fever in southern Russia, the main clinical symptoms, the mechanism of infection, the association of landscape, the distribution of patients according to socio-professional groups, ecological characteristics of the main vectors

Key words: natural focus, Crimean hemorrhagic fever, the mechanism of infection, hemorrhagic syndrome, circulation of the virus, ixodid tick.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.12-07

ВИРТУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ КАРДИОГЕНОВ

**В.М. НИКИТИН, О.А. ЕФРЕМОВА
Е.А. ЛИПУНОВА, Д.А. АНОХИН
И.И. ИВАНОВ, М.И. ПОСТЕЛЬНИК**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: nikitin@bsu.edu.ru

Статья посвящена возможностям применения нового способа оценки текущего состояния сердечно-сосудистой системы, а также степени риска развития ИБС на основе современных информационных технологий обработки различного рода кардиологических данных, включая результаты анализа кардиоенов, влияющих на развитие факторов риска.

Ключевые слова: кардиология, ИБС, электронная модель сердца, кардиоены, системы поддержки принятия решений, факторы риска развития ИБС.

Принято считать, что строение организма и происходящие в нем процессы определяются набором генов ДНК [1]. В то же время необходимо отметить, что индивидуальный набор генов каждого человека, строение и структура ДНК не являются безусловным перечнем факторов, предопределяющим развитие дисбаланса в упомянутых процессах, однако их роль весьма велика. Известно, что в ходе возникновения различных мутаций, структура генов может меняться посредством замены одних аминокислот другими [1]. Таким образом, возникает полиморфизм генов, а носители одного и того же гена с разным набором аминокислот могут иметь различный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС).

В эпидемиологических исследованиях [2] было доказано, что ведущими факторами риска в развитии ИБС являются:

- возраст (основной фактор риска);
- мужской пол;
- курение;
- сахарный диабет;
- холестерол (уровень общего холестерола);
- холестерол липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП);
- артериальная гипертензия (АГ);
- наличие в семейном анамнезе ранней ИБС (в возрасте <60 лет);
- воспалительные биомаркеры (особенно высокочувствительный С-реактивный белок – вчСРБ);
- избыточная масса тела и ожирение.

Разумеется, что такие факторы риска как, например, курение или возраст не являются генетически детерминированными, однако артериальная гипертензия и уровень холестерола в крови, безусловно, зависят от набора генов конкретного человека. Отсюда следует, что проведение генетического анализа позволяет выявить предрасположенность индивида к появлению генетически детерминированных факторов риска. В настоящее время проводятся лабораторные исследования генов, влияющих на уровень артериального давления, уровень холестерола в крови, а также



на свертывающую систему крови. Последний фактор в настоящее время не фигурирует в научных и практических рекомендациях как фактор риска. В тоже время в клинической практике имеют место случаи, когда внутрисосудистое тромбообразование является причиной инфаркта миокарда, как одной из форм ИБС. Это обстоятельство делает необходимым дальнейшее изучение состояния свертывающей системы крови для прогноза развития данного заболевания.

В табл. 1 иллюстрируются гены и их возможные мутации, опосредовано влияющие на развитие ИБС.

В настоящее время диагностика ИБС включает в себя определение уровня артериального давления и концентрации холестерина в крови. Эти показатели нестабильны и зависят от многих факторов, таких как экология, питание, психоэмоциональное состояние и т.д. В то же время состояние генов, детерминирующих эти показатели. Это обстоятельство позволяет заносить результаты генетического анализа, проведенного в любой момент жизни пациента, в его персональную кардиоисторию. Следовательно, генетический анализ дает возможность предупреждающей классификации пациентов по группам риска развития ИБС ещё с момента их рождения, что даёт возможность кардиологу прогнозировать процесс развития ИБС и принимать соответствующие профилактические меры.

Таблица 1

Значимые мутации генов, повышающие риск возникновения ИБС

Регулируемые процессы	Ген	Вид мутации	Аллели
Артериальная гипертензия	AGT	M235T T174M	
	ACE	c.2306-109_2306-108ins288	D/D
	NOS3	c.582+353_379del	
Гиперхолестеринемия	APOE	C112A A158C	E2/E2
	ITGA2	C807T	
Свертывание крови и фибринолиз	GP1BA	T145M 1234_1272del39/ins39	
	ITGB3	c.176T>C	
	FGB	c.-4676G>A	
	F2	G20210A	
	F5	A506G Лейденовская мутация	
	MTHFR	C677T A1298C	
	MTRR	I22M	
	MTR	A191G	
	PAI-1		4G/4G

В последнее время различными группами ученых были проведены исследования, в которых они определяли риск развития ИБС у носителей определенных генов (табл. 1).

Ген AGT Аллель T174M

Группой исследователей было показано, что в ростовской популяции носители аллеля М и генотипа ТМ имеют повышенный риск развития ИБС (OR = 3,56 и 2,53 соотв.), в то время как носители аллеля Т и генотипа ММ – пониженный риск (OR = 0,28 и 0,39 соотв.) [3].

Ген AGT Аллель M235T

Группой исследователей было показано, что в ростовской популяции носители аллеля М и генотипа ТТ имеют повышенный риск развития ИБС (OR = 5,50 и 2,59 соотв.), в то время как носители аллеля Т и генотипа МТ – пониженный риск (OR = 0,18 и 0,39 соотв.) [3].

Ген ApoE в ассоциации с другими генами.

Генотипами риска развития ИБС являются ассоциированный с атерогенной дислипидемией s4 аллель гена ApoE, генотип 4G/4G гена PAI-1 и С аллель гена GPIIa T196C, увеличивающие риск тромбообразования, и А аллель гена UCP2 G866A, ассоциированный с инсулинорезистентностью и окислительным стрессом. Отношение шансов развития ИБС для этих генотипов колеблется от 1,54 до 1,73 и составляет в среднем 1,67 с поправкой на традиционные факторы риска [4].

Ген JJCP2 Аллель G866A в ассоциации с артериальной гипертензией

Такое сочетание имеет эффект синергии факторов риска. В данной ситуации отношение шансов развития ИБС 2,38 (1,53 в группе сравнения, $p < 0,05$) [4].

Ген ApoE Аллель E4 в ассоциации с табакокурением

Такое сочетание также имеет эффект синергии, что повышает риск развития ИБС. При этом отношение шансов составляет 1,45 (у некурящих 1,17, $p < 0,05$) [4].

Ген PAI-1 Аллель 4G/4G в ассоциации с табакокурением

Такое сочетание так же имеет эффект синергии, что повышает риск развития ИБС. При этом отношение шансов составляет 1,88 (у некурящих 1,59, $p < 0,05$) [4].

В настоящей статье представлены разработанные авторским коллективом НИУ «БелГУ» способ и реализующий его аппаратно-программный комплекс «АРМ-Кардиолог», основным назначением которого является выработка электронного проекта диагноза. Структурно-функциональная схема электронной модели сердца упомянутого аппаратно-программного комплекса иллюстрируется на рис. 1 [5, 8].

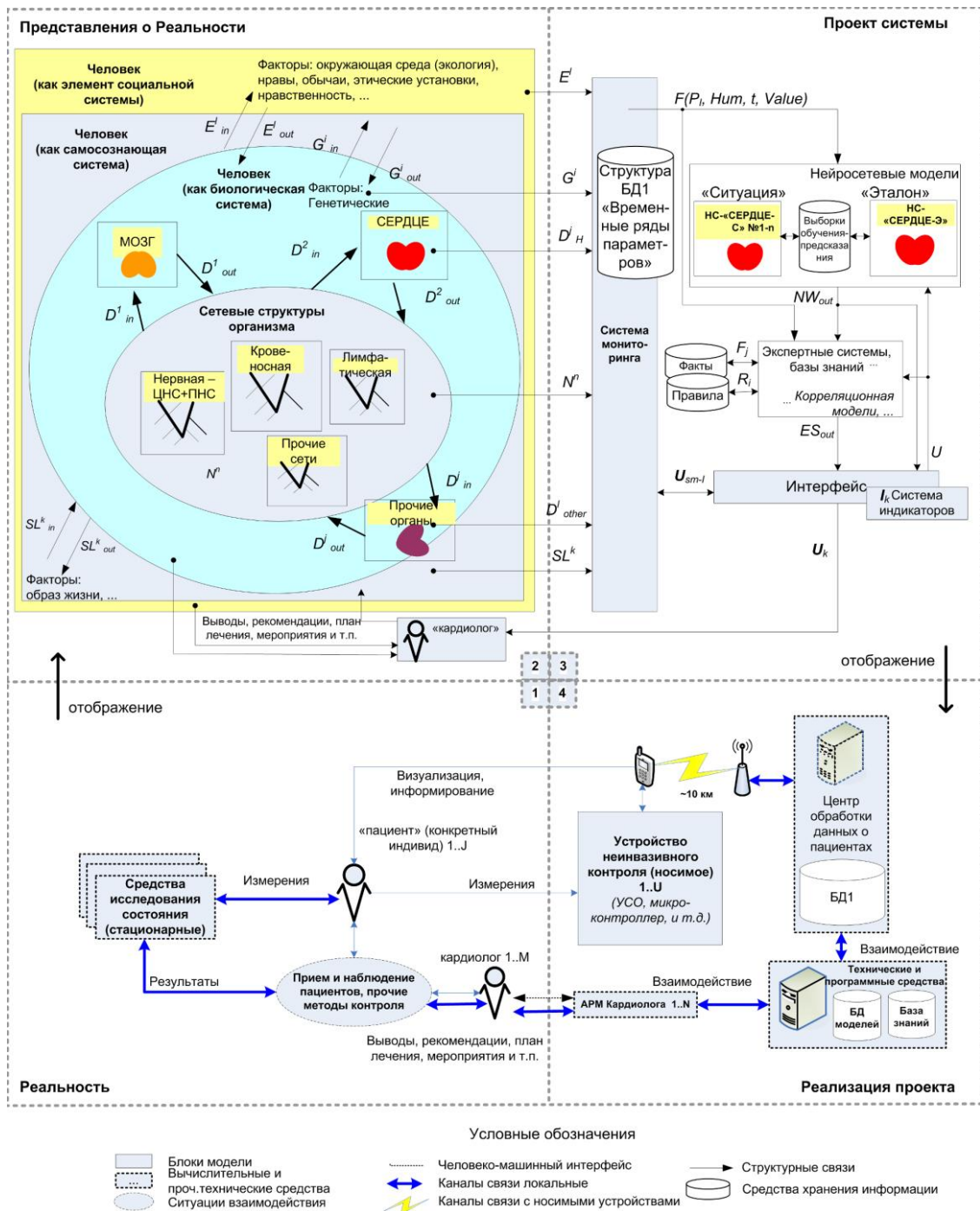


Рис. 1. Структурно-функциональная схема электронной модели сердца



Данная схема состоит из четырех функциональных модулей, связанных между собой по принципу: «реальность – представление о реальности – проект изменений реальности – реализация изменений», что позволяет описывать различные аспекты функционирования сердечнососудистой системы (ССС). Дадим краткую характеристику роли и места каждого из функциональных модулей в плане решения основной задачи – выработки электронного проекта диагноза. Модуль 1 описывает ситуацию взаимодействия «кардиолог-пациент», сложившуюся на текущий момент. Ситуация характеризуется традиционным эпизодически-периодическим взаимодействием при возникновении жалоб пациента или проведении профилактического и (или) поддерживающего лечения. Применение средств дистанционного постоянного контроля предусматривается модулем 4.

Модуль 2 является моделью ССС в рамках представления о человеке как иерархической системы управления, состоящей из нескольких взаимоувязанных контекстов: первый (I) – контекст человека как биологической системы; второй (II) – контекст человека как самосознающей системы, объемлющий контекст I; третий (III) – контекст человека как элемента социальной системы, объемлющий контекст II.

Модуль 3 содержит модель системы, состоящей из нескольких связанных блоков: блок 1 – база данных; блок 2 – система мониторинга рядов параметров организма каждого пациента; блок 3 – интерфейс между «кардиологом» и системой мониторинга (блок 2), а также прочими блоками системы; блок 4 – набор моделей типа «стимул-реакция», позволяющих «обучаться» на данных наблюдения и прогнозировать возможную реакцию на различные комбинации воздействующих факторов в режиме «реального времени»; блок 5 – набор моделей на базе математических методов (корреляционные модели и т.п.) и методов экспертных систем; блок 6 – модель «кардиолога», реализующая методы поддержки принятия решений. Предназначение данного модуля информационная поддержка принятия решений кардиологом и последующая выработка управляющего медицинского решения в форме электронного проекта диагноза.

Модуль 4 – содержит реализацию системы на конкретных программно-аппаратных средствах, позволяет производить дистанционный мониторинг состояния ССС пациента. Состоит из пяти блоков, связанных между собой каналами связи (как локального, так и глобального назначения): автоматизированное рабочее место кардиолога; сервер моделей; центр обработки данных о параметрах состояния организма пациентов; персональное мобильное устройство неинвазивного контроля (в количестве, достаточном для нужд обслуживания заданного количества пациентов); система передачи данных между мобильными устройствами и стационарной точкой доступа.

Выводы. Предложенное авторским коллективом техническое решение аппаратно-программного комплекса «АРМ-Кардиолог» позволяет:

- 1) производить дистанционный мониторинг состояния ССС пациента посредством телемедицинских технологий с применением переносных кардиодатчиков для передачи, обработки и сохранения данных в БД «АРМ-Кардиолог» [6];
- 2) вырабатывать управляющее медицинское решение в форме электронного проекта диагноза с виртуальной оценкой вероятности развития ИБС на основании описанных факторов функционирования ССС [7];
- 3) оказывать кардиологу информационную поддержку при постановке диагноза через справочную систему «АРМ-Кардиолог» [5];
- 4) расширить возможности ранней диагностики заболеваний ССС на основе генетического анализа и последующей предупреждающей классификации пациентов по группам риска развития ИБС с момента их рождения.

Литература

1. Райхман, Я.Г. Управление канцерогенной ситуацией и профилактика рака (системный подход) / Я.Г. Райх-ман, В.А. Нидюлин // Элиста. – 1999. – 270 с.
2. Canadian Cardiovascular Society/ Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations /



J. Genest, R. McPherson, J. Frohlich et al. // Canadian Journal of Cardiology. – 2009. – V. 25, № 10. – P. 567–579.

3. Нгуен Тхи Чанг. Исследование ассоциации t174m и m235t гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции / Нгуен Тхи Чанг // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3 – С. 114-121.

4. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечнососудистых осложнений (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия) и ее взаимодействие с традиционными факторами риска / Г.И. Назаренко, В.И. Скворцова, Е.Б. Клейменова, М.В. Константинова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №10. – Вып. 2. – С. 19-26.

5. Никитин, В.М. Информационная система поддержки принятия решений слабоструктурированных задач в кардиологии / В.М. Никитин, В.В. Ломакин, Д.А. Анохин, И.К. Кайдалова, И.И. Иванов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. История. Политология. Экономика. Информатика. – Белгород: Из-во БелГУ, 2010. – №19 (90). – Вып. 16/1. – С. 112-119.

6. БД информационной системы поддержки принятия решений в АРМ-Кардиолог с корреляционными связями между данными по болезням, симптомам и синдромам, методам лечения, лекарственным средствам / Д.А. Анохин, В.М. Никитин, В.В. Ломакин, И.И. Иванов, А.А. Мерзликин // Свидетельство об офиц. регистрации Базы данных № 2011620419 Российская Федерация. Белгородский гос. ун-т. Заявка № 2011620281, приоритет от 20.04.2011, опубл. 08.06.2011.

7. Никитин, В.М. Метод генерации управляющего медицинского решения в кардиологии / В.М. Никитин, В.В. Ломакин, Д.А. Анохин, М.И. Постельник, И.И. Иванов // Компьютерные науки и технологии: сборник трудов Второй Международной научно-технической конференции (3-5 октября 2011, г. Белгород). – Белгород: ООО «ГиК», 2011. – С. 293-298.

8. Никитин, В.М. Информационная модель сердца [Текст] / В.М. Никитин, М.И. Постельник, Е.А. Липунова, Д.А. Анохин, И.И. Иванов // International Journal of applied and fundamental research. – 2011. – № 10.

Исследования проведены при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, государственный контракт №16.740.11.0045 от 01.09.2010.

VIRTUAL RISK EVALUATION FOR ISCHEMIC HEART DISEASE IN CARRIERS OF THE POLYMORPHIC CARDIAC GENES

V.M. NIKITIN
O.A. EFREMOVA
E.A. LIPUNOVA
D.A. ANOHIN
I.I. IVANOV
M.I. POSTELNIK

Belgorod National Research University

e-mail: nikitin@bsu.edu.ru

Article is devoted to the method of evaluation the current state of the cardiovascular system, as well as the risk of IHD on the basis of modern information technologies for processing various kinds of cardiac data, including an analysis of cardiogenic affecting the development of risk factors.

Key words: cardiology, IHD, electronic model of the heart, cardiac genes, decision support systems, risk factors for IHD.



КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616-053.36

СЛУЧАЙ ОСТЕОПЕТРОЗА У РЕБЁНКА 1 ГОДА 7 МЕСЯЦЕВ

**Т.А. РОМАНОВА¹, Е.В. ПОДСВИРОВА¹
Н.Я. СЫСОЕВА², Л.В. РУБЦОВА²
Е.И. РУДНЕВА², Л.Н. ВОСКОВСКАЯ²
Ю.В. МАХОНИНА²**

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *Детская областная клиническая больница, г. Белгород*

e-mail: romanova@bsu.edu.ru

В статье представлена историческая справка и описан случай редкого заболевания – остеопетроза у ребёнка в возрасте 1 год 7 мес.

Ключевые слова: ребёнок, случай, остеопетроз, заболевание

Остеопетроз (мраморная болезнь, врожденный остеосклероз, болезнь Альберс-Шенберга) – редкое наследственное заболевание, при котором отмечается генерализованное избыточное костеобразование, ведущее к утолщению костей, сужению и даже полному исчезновению костномозговых пространств. Поэтому для остеопетроза характерна триада: повышенная плотность костей, их ломкость и анемия. Заболевание впервые описано немецким хирургом Альберс-Шенбергом в 1904 г.

Этиология и патогенез. Этиология и патогенез остеопетроза изучены недостаточно. Несомненно участие наследственных факторов, с которыми связано нарушение развития костной и кроветворной ткани. При этом происходит избыточное формирование функционально неполноценной костной ткани. Полагают, что процессы продукции кости преобладают над ее резорбцией, что связано с функциональной несостоятельностью остеокластов. С нарастающим вытеснением костью костного мозга связано развитие анемии, тромбоцитопении, появление очагов внекостномозгового кроветворения в печени, селезенке, лимфатических узлах, что ведет к их увеличению.

Классификация. Различают две формы остеопетроза: раннюю (аутосомно - рецессивную) и позднюю (аутосомно – доминантную). Ранняя форма остеопетроза проявляется в раннем возрасте, имеет злокачественное течение, нередко заканчивается летально; поздняя форма протекает более доброкачественно.

Патологическая анатомия. При остеопетрозе может быть поражен весь скелет, но особенно трубчатые кости, кости основания черепа, таза, позвоночник, ребра. При ранней форме остеопетроза лицо имеет характерный вид: оно широкое, с широко расставленными глазами, корень носа вдавлен, ноздри развернуты, губы толстые. При этой форме отмечают гидроцефалию, повышенное оволосение, геморрагический диатез, множественные поражения костей, тогда как при поздней форме остеопетроза поражение костей, как правило, ограниченное. Очертания костей

могут оставаться нормальными, характерно лишь колбовидное расширение нижних отделов бедренных костей. Кости становятся тяжелыми, распиливаются с трудом. На распилах в длинных костях костномозговой канал заполнен костной тканью и часто не определяется. В плоских костях костномозговые пространства также едва определяются. На месте губчатого вещества находят плотную однородную костную ткань, напоминающую шлифованный мрамор (мраморная болезнь). Разрастание кости в области отверстий и каналов может приводить к сдавлению и атрофии нервов. Именно с этим связана наиболее часто встречающаяся атрофия зрительного нерва и слепота при остеопетрозе. Микроскопическая картина чрезвычайно своеобразна: патологическое костеобразование происходит на протяжении всей кости, масса костного вещества резко увеличена, само вещество кости беспорядочно нагромождено во внутренних отделах костей. Костномозговые пространства заполнены беспорядочно расположенными слоистыми костными конгломератами или пластинчатой костью с дугообразными линиями склеивания; наряду с этим встречаются балки эмбриональной грубоволокнистой кости. Видны единичные участки продолжающегося костеобразования в виде скоплений остеобластов. Остеокласты единичны, признаки резорбции кости выражены незначительно. Архитектоника кости вследствие беспорядочного образования костных структур утрачивает свои функциональные характеристики, с чем, очевидно, связана ломкость костей при остеопетрозе. В зонах энхондрального окостенения резорбция хряща практически отсутствует. На основе хряща формируются своеобразные округлые островки из костных балок, которые постепенно превращаются в широкие балки.

Диагноз устанавливают клинико-рентгенологически. Заслуживает внимания наблюдаемая иногда у этих больных резко избыточная костная мозоль, напоминающая опухоль, – псевдосаркома.

Осложнения. Часто возникают переломы костей, особенно бедренных. В местах переломов нередко развивается гнойный остеомиелит, который иногда является источником сепсиса.

Лечение. Симптоматическое, ортопедическое, кальцитриол. В тяжёлых случаях – пересадка костного мозга.

Причины смерти. Больные остеопетрозом чаще умирают в раннем детском возрасте от анемии, пневмонии, сепсиса [1, 2].

Мы наблюдали раннюю форму (аутосомно-рецессивную) остеопетроза.

Больная И., 1 год 7 мес., находилась в педиатрическом отделении № 2 Детской областной клинической больницы г. Белгорода с 25.01.2011 г. по 02.02.2011 г.

Поступила с жалобами на: подкожные гематомы, бледность, вялость.

Девочка от 2-й нормально протекавшей беременности, 2-х срочных родов. Масса тела при рождении 3200 г, длина 49 см., закричала сразу. Выписана из роддома на 7-е сутки. Период новорожденности без особенностей.

Профилактические прививки: вакцинация БЦЖ, в последующем – медотводы.

Перенесённые заболевания: ОРЗ, энтероколит, обструктивный бронхит. Аллергоанамнез спокоен. Наследственность не отягощена.

В Белгородскую область ребёнок прибыл из Новосибирской области в январе 2011 г.

Анамнез заболевания: ребёнок болен с 4 месяцев, когда впервые выявлено увеличение печени и селезёнки. В ноябре 2009 г. находилась на обследовании и лечении в областной больнице г. Новосибирска по поводу: анемии, рахита, гипотрофии, перинатального поражения центральной нервной системы, гидроцефалии, закрытого линейного перелома левой теменной кости, гепатоспленомегалии. Повторно госпитализирована в январе 2010 г.: гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, выявлена экспрессия гена BCR-ABL – 0,04%. С февраля получала терапию препаратом Гливек, на фоне проводимого лечения снизился уровень лейкоцитов, сохранялась тенденция к анемии и тромбоцитопении, гепатоспленомегалия.

С 18. 10 по 25. 12. 10 г. находилась на обследовании и лечении в отделении гематологии № 1, трансплантации костного мозга и отделении реанимации и



интенсивной терапии республиканской детской клинической больницы (ОРИТ РДКБ) г. Москвы.

При первичном поступлении жалобы были на повышение температуры. Состояние ребенка тяжелое. Самочувствие страдало незначительно: слабость, вялость. Кожные покровы, слизистые бледные, умеренно влажные, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, тонус мышц снижен. Расходящееся косоглазие, умеренный экзофтальм. Череп с выбуханием теменных бугров. Сердечно – легочная деятельность удовлетворительная. Живот увеличен в размерах, доступен пальпации в гипогастрии. Печень +7 см, плотная, безболезненная. Селезенка +8 см, плотно-эластичной консистенции. Стул жидкий до 5 – 7 раз в сутки, зеленого цвета. Диурез в норме. Дизурии не было.

Результаты обследования. Клинический анализ крови от 16.08.10.: эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, Нв 183 г/л; ретикулоциты- 22%; MCV 90 fL; MCH 28,6 pg; MCHC 314 г/л; RDV 16,1; лейкоциты $29,7 \times 10^9$ /л; п/я – 9%; с/я 12%, л 50%, м 20%; тромбоциты 41×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 17. 08. 10 г.: альбумин 39 г/л, глюкоза 3,89 ммоль/л; АлТ 11 Ед/л, АсТ 30 Ед/л, креатинин 12 мкмоль/л; мочевины 2,7 ммоль/л; билирубин общий 25,4 мкмоль/л; К – 6,2 ммоль/л, Na – 131 ммоль/л. Прямая проба Кумбса отрицательная. Молекулярное исследование экспрессии гена BCR-ABL-0,091%. Миелограмма 23. 08. 10 г.: Пунктаты обеих точек практически одинаковы, умеренно богаты миелокариоцитами, полиморфны по составу, содержат мало жира и стромальные элементы, в основном остеокласты. Бласты составляют 2,4%, по морфологическим особенностям они могут быть отнесены к различным гемопоэтическим линиям. Нейтрофильный росток сохранен, созревание нейтрофилов не нарушено, выражены явления диснейтропоза. Моноцитарный росток расширен, лимфоцитарный росток сохранен, оба ростка без существенных особенностей. Эритроидный росток существенно сужен, эритропоэз нормабластический, гемоглобинизация задержана на полихроматофильных формах, выражены явления дисэритропоза вплоть до мегалобластности части клеток. Мегакарициты единичные в препарате, с видимой отшнуровкой тромбоцитов; встречаются обширные скопления тромбоцитов.

Коагулограмма от 19.08.10 г.: фибриноген – 2,0 г/л, АЧТВ – 36 сек., ПИ – 105%, МНО – 0,99; ТВ – 20 сек. Молекулярно-генетическое исследование 19.08.10 г. – хромосомные транслокации не обнаружены. GM-колонии – не наблюдается спонтанного роста OM- предшественников. Группа крови от 16.08.10 г.: А (II) вторая, Rh «+» положительная.

Электрокардиографическое заключение от 17.08.10 г.: Нормальное положение электрической оси сердца. Синусовая умеренная аритмия с тенденцией к тахикардии 136-143 ударов в 1 мин. Эхокардиографическое обследование (скрининг) от 06.08.10: левый желудочек 29/19 мм EF 67%. Правый желудочек 11 мм размеры полостей сердца на в/границе нормы. Сократимость миокарда в норме. Открытое овальное окно (ООО) с лево-правым сбросом. Выпота в полости перикарда нет.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости от 29.01.08 г.: Печень увеличена, передне-задний размер правой доли 93 мм, левой 45 мм. Контуры ровные. Паренхима с уплотненными стенками сосудов. Эхогенность не изменена. Внутривенные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа увеличена, головка 10 мм, тело 9 мм, хвост 16 мм. Контуры ровные. Паренхима однородная. Эхогенность несколько повышена. Вирсунгов проток не расширен. Желчный пузырь: форма обычная, просвет чистый, стенки плотные. Селезенка 98x32 мм увеличена, в воротах доп. селезенка 14x11 мм. Паренхима неоднородная за счет множественных гипоэхогенных включений, до 2мм, подчеркнут рисунок сосудов. Лимфоузлы в брюшной полости и забрюшинно не выявлены. Свободной жидкости в брюшной полости: нет. Почки расположены обычно, увеличены. Правая 75x33 мм. Левая 74x34 мм. Контуры ровные. Паренхима – дифференцировка сохранена. Эхогенность не изменена. Чашечно-лоханочный комплекс: стенки плотные слева просвет лоханок 5 мм. Мочевой пузырь не туго заполнен, в просвете взвесь и хлопья, мочеточники не прослеживаются.

Рентгенография органов грудной полости от 18.08.10 г.: Прямая проекция,

Легочные поля одинаковой прозрачности. В легких патологических теней не определяется. Легочный рисунок не дифференцируется. Корни малоструктурны, не расширены, не уплотнены. Тень средостения не расширена, расположена срединно. Тень сердца не изменена, не расширена. Костальная плевра не изменена. Плевральные синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, расположена обычно. Тела позвонков, рёбра уплотнены, передние отрезки рёбер расширены – рахитические чётки, метафизы плечевых костей воронкообразно расширены, с нечёткими контурами, неструктурные. Обменная остеопатия. Рентгенограмма носоглотки с контрастом 23.08.10 г. Форма черепа гидроцефальная, кости свода истончены, большой родничок 7x6,5 см. В левой теменной кости определяется перелом, линия перелома идёт от б. родничка, далее в середине теменной кости под углом в 90° продолжается до теменно-височного шва, от угла ещё одна линия перелома проходит через всю теменную и затылочную кость, диастаз 2 мм. Швы не сомкнуты, умеренно расширены. Удлинено и углублено дно задней черепно-мозговой ямки. Дно средней черепно-мозговой ямки укорочено, расположено вертикально, турецкое седло: размеры не увеличены, контуры ровные, чёткие. Остеосклероз костей свода черепа, Рисунок пальцевых вдавлений сглажен. В проекции теменнозатылочной области определяется округлая интенсивная гомогенная тень без чётких контуров – расширение в ликворной системе? В проекции ротоглотки помарки контраста. Рентгенограмма костей таза от 28. 08. 10 г.: Определяется поражение всех видимых костей таза, бедренных костей, нижних грудных позвонков, позвонков поясничного и крестцового отделов, рёбер: диффузный остеосклероз в сочетании с пёриостальным гиперостозом по типу "муфты" за счет спонгиозирования коркового слоя трубчатых костей (напоминает губчатую кость). Заключение: остеопетроз.

Рентгенограмма костей предплечья 29.08.10 г.: В запястьях определяются по три ядра окостенения, отсутствуют ядра окостенения эпифизов фаланг, пястных костей, лучевых костей, т.е. неправильная последовательность окостенения. Кости кистей и предплечья, а также кости таза, бедренные кости, тела позвонков резко уплотнены, деформированы, костномозговой канал в трубчатых костях не дифференцируется, метафизы булавовидно расширены, структура их нечёткая с разряжением. Вдоль диафизов в виде муфты уплотнённая надкостница. Остеопетроз.

Компьютерная томографи головного мозга 30.08.10 г.: На представленных изображениях отмечается: расширение боковых желудочков, шаровидный 3 желудочек с шириной до 12 мм, что может быть вызвано внутрижелудочковой гипертензией; отсутствие четкой дифференциации ствола и мозжечка в каудальных отделах. Аномалия Киари?

Консультация окулиста. Заключение: частичная атрофия диска зрительного нерва. Расходящееся косоглазие. Увеличение диаметра роговиц.

Консультация невролога. Заключение: Задержка психомоторного развития на фоне основного заболевания.

Консультация лор-врача. При зондировании полости носа выявлена неполная атрезия хоан, слева атрезия хоан полная, возможно, костная. Учитывая неполную атрезию хоан справа и тяжесть состояния по основному заболеванию оперативное вмешательство может быть отложено на 1,5-2 года.

Консультация генетика. Заключение: Для исключения предполагаемого **Диагноз:** Остеопетроз. Взята кровь для молекулярно-генетического исследования.

Заключение. Таким образом, на основании клиники (гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, атрофия диска зрительного нерва, задержка психомоторного развития), характерной рентгенологической картины, выставлен диагноз: Остеопетроз. Для уточнения формы заболевания необходимы данные молекулярно-генетического исследования. 07.10.10 г. проведен консилиум в республиканской детской клинической больнице (РДКБ) в составе: заместителя главного врача по медицинской части Болотова А.А., руководителя гематологического центра, заместителя директора, профессора Масчана А.А., заместителя директора, профессора Самочатовой Е.В., заведующей отделением Скоробогатовой Е.В., заведующей отделением общей гематологии Дышлевой З.М., лечащего врача



Архиповой А.Н., врачей отделения общей гематологии. Консилиум постановил: Учитывая удовлетворительное самочувствие, отсутствие грубых органических дисфункций для лечения заболевания показано проведение алло – трансплантации костного мозга (ТКМ), инициирован поиск неродственного донора. Терапия: В связи с лихорадкой, течением энтероколита, получала инфузионную терапию, максипим (16.08 – 31.08), метрогил (18.08 – 31.08), дифлюкан (16.08 – 30.08), эритромакс А (II) положительная – № 4, тромбомасса № 4, свежезамороженная плазма № 1.

Повторная госпитализация в РДКБ 18.10.10 г. Состояние тяжелое по основному заболеванию. Самочувствие страдало незначительно. Жалобы на задержку психомоторного развития, слабость, вялость, бледность кожных покровов, изменения в анализах крови, увеличение в размерах живота. Кожные покровы, слизистые бледные, умеренно влажные, чистые. На локтевых сгибах экхимозы (в местах венопункции). Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, тонус мышц снижен. Вес 7 кг, гипотрофия. Расходящееся косоглазие, умеренный экзофтальм. Череп с выбуханием теменных бугров. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Грудная клетка цилиндрической формы. Живот увеличен в размерах, доступен пальпации в гипогастрии. Печень +10 см, плотная, безболезненная. Селезенка +10 см, плотно-эластичной консистенции. Стул жидкий до 2 раз в сутки. Диурез в норме. Дизурии нет.

В результате проведенного лечения (ТКМ) состояние улучшилось. Выписана под наблюдение педиатра по м/жительства.

Рекомендации по режиму в посттрансплантационном периоде:

Вследствие развития вторичного иммунодефицитного состояния и замедленной иммунореактивности ребенок подвержен всем видам бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Для защиты от инфекций и их профилактики необходимо выполнять ряд требований:

1. Соблюдать строгий санитарно-эпидемиологический режим по месту жительства – обязательно пребывание ребенка в отдельной комнате, посещение ребенка гостями запрещено, допустимо нахождение не более одного родственника, кроме мамы в комнате (в одетой медицинской маске) – контакт ограничить по времени (не более 1 часа), исключить из помещения все пылесобирующие предметы, ковры, мягкие игрушки, гобелены, портьеры, влажная уборка помещения не менее 2-х раз в день.

2. Кварцевание и проветривание по 10 мин 2р в день, обработка поверхностей дез.средствами; использование индивидуальной посуды.

3. Носить респиратор в качестве защиты от вирусных и грибковых инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, во всех помещениях, кроме санитарно обработанной комнаты, в которой проживает ребенок. Респиратор – действенный способ защиты от грибкового поражения легких (аспергиллеза), которое может быть смертельно опасным.

4. Избегать стройплощадок, помещений, в которых проводятся ремонтные работы; пыльных помещений. Избегать места скопления людей (общественный транспорт, учебные заведения, театры и кинотеатры, цирк, магазины, рынки и т.д.

5. Принимать антибиотики, защищающие от бактерий, ежедневно и длительно (амоксциллин или азитромицин – при любых признаках инфекции, бисептол – для защиты от пневмоцистной пневмонии до восстановления иммунитета).

6. Принимать противовирусные препараты до восстановления минимально необходимого уровня лимфоцитов.

7. Принимать противогрибковые препараты до восстановления иммунитета.

8. Категорически запрещен контакт с животными, так как шерсть, слюна кошек и собак, корм для рыбок, оперение птиц и пр. содержат микроорганизмы, которые могут вызвать тяжелые инфекционные болезни.

9. Строго соблюдать режим питания (используются только термически обработанные продукты, кроме некоторых фруктов – яблоки, груши, бананы, абсолютно исключены семечки, орехи, сухофрукты, чай из пакетиков и в заварке, консервы, копчености, морепродукты, жирная пища, алкоголь). Все блюда должны



готовиться в домашних условиях с соблюдением необходимой санитарной обработки.

10. Выполнять требования личной гигиены – пользование индивидуальной посудой, смена нательного белья ежедневно, постельного белья – через день, гигиеническая обработка тела ежедневно, полоскание полости рта несколько раз в день, обработка промежности.

Необходимо избегать переохлаждения и любого контакта с лицами, больными острыми респираторными заболеваниями и другими инфекционными заболеваниями.

Активное общение с детьми в коллективах на данный момент противопоказано.

25.01. 2011 г. наступило ухудшение и девочка была направлена на стационарное лечение в детскую областную клиническую больницу (ДОКБ) г. Белгорода.

Status praesens: состояние тяжелое: вялая, адинамичная, крик слабый. Психомоторное развитие отстает. Телосложение правильное. Кожные покровы: бледные, множественные гематомы, слизистые бледно-розовые. Подкожно-жировой слой развит недостаточно. Зев не изменен. Лимфатические узлы мелкие на шее. Легкие: дыхание жесткое, частота дыхательных движений (ЧДД) 40 в минуту. Сердце: тоны ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 140 в минуту. Живот увеличен в объеме, печень 4-5 см., селезенка 4-5 см. Стул 1-2 раза в сутки. Мочеиспускание не нарушено.

Обследование:

Дата	Лейкоциты 10 ⁹ /л	Эритроциты 10 ¹² /л	Гемоглобин г/л	Тромбоциты 10 ⁹ /л	э	п	с	м	л	ю	Нормо бл.	СОЭ мм/ч
25.01	6,9	1,12	36	8	1	28	27	8	11	7	1/100	29
01.02	6,5	3,56	116	64	1	9	70	4	15	5		16
02.02	6,2	3,27	106	87	1	11	53	1	17	3		6

Общий анализ мочи от 25.01.2011 г.: лейкоциты – 7-8 в поле зрения, эритроциты – не густо, белок – не обнаружен, уд.вес – 1000.

Коагулограмма АЧТВ 34" ТВ 16, ПВ 16", ПТИ 100%, фибриноген 2,5 г/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 130 в минуту, ЭОС вертикальная, высокий заостренный.

Соскоб на энтеробиоз, цисты лямблий: отрицательный

Кал на кишечную группу – отрицательный

Консультация гематолога: Остеопетроз, состояние после трансплантации костного мозга, вторичная анемия, тромбоцитопения.

Проведено лечение: свежзамороженная плазма 30. 01. 2011 г., эритромаасса, тромбомасса (последний раз 31. 01. 2011 г.), внутривенно: глюкоза 10% – 100,0, инсулин 2 ЕД, калия хлорид 4% – 10,0, глюконат кальция 10% – 2,0, дицинон, рибоксин, витамин С, цефалол.

Состояние улучшилось, мать с ребёнком ушла домой под расписку, сообщено райпедиатру по месту жительства.

Рекомендовано:

- наблюдение педиатра,

- анализ крови через неделю,

- низорал 120 мг х 2 раза в нос 3 дня в неделю,

- ацикловир 75 мг х 3 раза в день до показателя лимфоцитов 40% в анализе крови,

- виферон I по 1 свече 2 раза в день, через день, курс 3 месяца.

Через 2 суток наступил летальный исход.

Литература

1. Волков, М.В. Болезни костей у детей./М.В. Волков// М., 1985. – 250 с.
2. Наследственные системные заболевания скелета./М.В. Волков [и др.]// М., 1982. –



CASE OF MARBLE BONE DISEASE IN CHILD OF 1 YEAR 7 MONTHS OLD

T.A. ROMANOVA¹, E.V. PODSVIROVA¹
N.Ya. SYSOEVA², L.V. RUBTSOVA²
E.I. RUDNEVA², L.N. VOSKOVSKAYA²
Yu.V. MAHONINA²

*¹⁾ Belgorod National
Research University*

*²⁾ Children region clinical hospital,
Belgorod*

e-mail: romanova@bsu.edu.ru

The article provides historical background and describes the case of rare disease- marble bone disease in child of 1 year 7 months old.

Key words: child, marble bone disease.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ТЕРАПЕВТА-ПЕРВИЧНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

О.А. ЕФРЕМОВА¹
С.И. ЛОГВИНЕНКО¹
М.А. БОЧАРОВА²
Н.А. ГУБАРЕВА¹

¹⁾ *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

²⁾ *Городская больница №2,
г. Белгород*

e-mail: doctor_ol@bk.ru

В статье изложен клинический случай одного из тяжелых заболеваний – первичной легочной гипертензии или болезни Аэрза. Несмотря на крайне редкую встречаемость этого заболевания, необходимо помнить о нем, чтобы как можно раньше выставить правильный диагноз, назначить необходимую патогенетическую и симптоматическую терапию, и, таким образом, предотвратить развитие нежелательных осложнений.

Ключевые слова: первичная легочная гипертензия.

Первичная легочная гипертензия (синдром Аэрза-Арилаго, болезнь Аэрза, Эскудеро, цианоз черный) редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся устойчивым повышением давления в легочной артерии (среднее давление более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. – при физической нагрузке или систолическое давление выше 40 мм рт. ст. при доплерографии), не обусловленным известными причинами. Первичная легочная гипертензия (ПЛГ) впервые была описана в 1901 г. В 1967 – 1970 гг. в Европе было привлечено внимание к значительному увеличению числа случаев ПЛГ, что связывалось с широким назначением анорексигенного препарата аминорекса фумарата (Aminorex fumarate), по своей химической структуре сходного с эфедрином. Именно в те времена в Европе происходил настоящий бум по борьбе с ожирением и лишним весом. В этой гонке и возник всплеск легочной гипертензии.

Выявлено, что наиболее подверженными первичной легочной гипертензией являются молодые женщины, в возрасте от 20 до 40 лет. При этом случаи болезни мужчин встречаются гораздо реже. Частота заболевания составляет 2 случая на 1 млн. человек. Причины возникновения этого заболевания неизвестны. Предполагается, что важное значение имеют генетические нарушения. Прием оральных контрацептивов также может иметь отношение к возникновению первичной легочной гипертензии, особенно при наличии ряда предрасполагающих факторов – системной красной волчанки, семейных случаев заболевания.

В последнее время изучению этого вопроса в Европе уделяется значительное внимание. Но на сегодняшний день точного ответа о причине возникновения легочной гипертензии пока нет.

Заболевание заключается в разрастании и утолщении внутренней выстилки мелких и средних ветвей легочной артерии с прогрессирующим сужением их просвета. На последних стадиях заболевания возможно развитие воспаления мышечного слоя легочной артерии с последующим его разрушением. В результате перечисленных изменений в легочной артерии постепенно повышается давление, т.е. развивается легочная гипертензия (ЛГ).

Критерием наличия ЛГ при хронических заболеваниях легких является повышение среднего давления в легочной артерии (Ppa) в условиях покоя выше 20 мм. рт. ст. (в норме данный показатель находится в пределах 9-16 мм рт. ст.). Постоянный рост давления в легочной артерии передается правому желудочку, вызывая утолщение его стенки (гипертрофию). Со временем правый желудочек перестает справляться с прогрессирующей легочной гипертензией, что приводит к снижению его сократительной (насосной) функции (правожелудочковая недостаточность).

Первыми клиническими признаками первичной или вторичной ЛГ часто



являются диспноэ при нагрузке или синкопе. Оба симптома являются следствием ограниченной способности увеличивать в условиях покоя еще нормальный сердечный выброс, а вместе с тем поступление кислорода на периферию при физической нагрузке. При этом синкопе является результатом сниженного церебрального кровотока, который еще больше уменьшается в результате индуцированной физической нагрузкой периферической вазодилатации. Также типичным является ошибочный диагноз обструктивного заболевания легких вплоть до бронхиальной астмы, так как почти у всех пациентов со значительной легочной гипертензией в зависимости от степени тяжести заболевания сосудов легких развивается сопутствующая обструкция бронхов. Пациенты часто жалуются на головные боли и пектангиозные боли. Последние возникают в результате ишемии правого желудочка вследствие ограниченного коронарного кровотока при возросшей мышечной массе правого желудочка и повышенного диастолического и систолического давлений в правом желудочке. Периферические отеки, как следствие недостаточности правого сердца, являются выражением далеко зашедшего заболевания. Цианоз в покое при ЛГ является, за исключением пациентов с интракардиальными или аортопюльмональными коммуникациями, следствием сниженного смешанного венозного насыщения кислородом (SvO_2). При этом цианоз оказывается поздним симптомом или даже выражением другого основного заболевания, или дополнительно приобретенного заболевания паренхимы легких. Сниженные значения SvO_2 часто коррелируют с повышенным пюльмонально-капиллярным давлением вследствие обусловленной правожелудочковой дилатацией нарушением диастолической функции левого желудочка. После постановки диагноза ПЛГ ожидаемая продолжительность жизни у детей оказывается короче, чем у взрослых пациентов. У взрослых с ПЛГ и значениями $SvO_2 < 63\%$ 3-летний срок выживания составляет $< 20\%$.

Диагноз легочной гипертензии выставляется при оценке степени тяжести из анамнеза, результатов физикального обследования, ЭКГ и эхокардиографии. Катетеризационное исследование сердца позволяет произвести точное количественное определение пюльмонально-артериально соотношения давления и определить Reagibilitat (реактивность) сосудов легких.

Для проведения дифференциальной диагностики многообразных причин требуется проведение дополнительной оценки посредством рентгенографии грудной клетки, пюльмонального функционального теста, количественной перфузионсцинтирографии и, смотря по обстоятельствам, вентиляционной сцинтирографии. После проводится артериальный анализ газов крови, пульсоксиметрическое измерение насыщения кислородом в течение 24 часов. Эргометрия и 6-минутный тест на бег – в случае если позволяют состояние и возраст – служат для объективизации анамнестически оцениваемой переносимости физической нагрузки. В любом случае требуется проведение затратного лабораторно-химического скрининга.

Традиционное лечение ПЛГ предусматривает назначение антагонистов кальция. Хотя и у небольшого количества больных, эти препараты обуславливают обратимость ЛГ. Рекомендуемые дозы нифедипина составляют не менее 240 мг в сутки, дилтиазема – 900 мг в сутки. При неэффективности проводимого лечения в течение нескольких недель показано назначение других препаратов. Антикоагулянтная терапия (варфарин) показана всем больным в связи с наличием венозного стаза при сниженном сердечном выбросе, образованием тромбов в мелких артериях и гиперкоагуляцией. Дозу подбирают так, чтобы поддерживать МНО в диапазоне 1,5-2,5. Варфарин не влияет на общее состояние, но увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Диуретики показаны при наличии правожелудочковой недостаточности (отеки, асцит). Они улучшают диастолическую функцию левого желудочка.

Виагра: основное действие силденафила цитрата (рабочего вещества «Виагры») основано на его способности расширять сосуды, причем механизм этого действия одинаков как в сосудах гениталий, так и в сосудах легких. Способность силденафила цитрата снижать легочное давление была подтверждена в ходе нескольких лабораторных и клинических исследований. В 2005 году силденафил цитрат был

одобрен в США в качестве препарата для лечения первичной легочной гипертензии у взрослых. Описано также несколько случаев успешного лечения младенцев с легочной гипертензией при помощи этого препарата.

В качестве примера представляем клинический случай.

Больная Я., 19 лет, поступила в ноябре 2009 г. в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №2 с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, отеки на голенях, отек передней брюшной стенки, общую слабость.

Из анамнеза известно, что впервые одышка появилась при обычной физической нагрузке 2 года назад. Обратилась к участковому терапевту, была тщательно обследована в Белгородской областной клинической больнице (БОКБ), на основании полученных данных поставлен диагноз: первичная легочная гипертензия. Проводилась диетотерапия, принимала виагру 12,5 мг, верошпирон 25 мг утром, варфарин 1,25 мг (МНО 1,5 – 2), гипотиазид 25 мг. В последние полгода стали периодически появляться отеки на нижних конечностях, отеки живота, в связи с чем была госпитализирована в очередной раз в пульмонологическое отделение городской больницы №2.

При осмотре состояние тяжелое, умеренного питания, кожные покровы и видимые слизистые бледные, субвизеричные, цианоз губ. Отеки передней брюшной стенки, нижних конечностей. Частота дыхательных движений (ЧДД) 22-23 в минуту, дыхание везикулярное, ослабленное по всем полям легких, хрипов нет. Границы сердечной тупости: правая граница сердца – +2 см от правого края грудины, верхняя граница сердца – на уровне второго межреберья, левая граница сердца – +2 см от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ослаблен I и II тон на верхушке точки Боткина, мягкий систолический шум над аортой, на верхушке сердца. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 в минуту, артериальное давление (АД) 90/60 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме, умеренно болезненный в правом подреберье. Печень по Курлову 12-10-8 см, при пальпации болезненная.

При обследовании обращает внимание:

- рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, легочный рисунок обеднен, корни «обрублены», синусы свободные, тень сердца больших размеров, дуга аорты гипоплазирована;

- гипербилирубинемия 37,4 ммоль/л;

- коагулограмма: фибриноген 3,3 г/л, АЧТВ 50 сек, ПТИ 52%;

- ЭКГ: синусовый ритм, ускоренная ЧСС – 104 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса, гипертрофия правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ);

- при УЗИ органов брюшной полости (ОБП) выявлено: гепатомегалия, застойная печень, диффузные изменения поджелудочной железы, асцит.

- ЭХОКС: полости сердца расширены, размеры: ЛЖ 44 мм, ПЖ 53 мм, ПП 70 x 81 мм. Миокард утолщен. ТЗСЛЖ 8 мм, ТМЖП 10 мм, ТПСЛЖ 7 мм. Диаметр устья аорты 30 мм, ЛА 41 мм, неполное смыкание створок трикуспидального клапана, движение МЖП парадоксальное. Глобальная функция ЛЖ не нарушена. КДО 44 мл, КСО 22 мл, ФВ 82%. ТР++++, ЛР 2,5+, давление в ЛА 65-70 мм рт. ст.

- зондирование полостей сердца: давление в легочном стволе 90/56/39; в ЛЛА 98/56/34, в ПЛА 96/57/35, в дуге аорты 105/72/55. С введением эуфиллина: в легочном стволе 90/58/36, в дуге аорты 110/89/71. Показатели pO_2 : в ПП 37,4 мм. рт. ст., аорте 98,0 мм. рт. ст.

- сонография щитовидной железы: правая доля 44 x 18 x 24 мм, левая 56 x 19 x 23 мм, перешеек толщиной до 4 мм, структура железы диффузно неоднородна, плотность увеличена, объем железы 20,5 (в норме до 18 см³).

В результате проведенного обследования выставлен диагноз: Первичная легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, стадия декомпенсации. Дыхательная недостаточность (ДН) II степени. Сердечная недостаточность (СН) IV функциональный класс. Недостаточность кровообращения (НК) II Б стадии. В ходе стационарного лечения (14 дней) проводилась терапия: -силденафил (виагра) 12,5 мг 3 раза в день, дексамед 4 мг + эуфиллин 2,4% – 5,0 в/в капельно, фуросемид 4,0 в/в капельно, верошпирон 25 мг, верапамил 40 мг по 1/2таблетки 3 раза в день, фенилин по 1 табл. 1 раз в день, кардиомагнил 75 мг.



Данная терапия привела положительному результату за короткий промежуток времени: значительно уменьшилась одышка, выросла толерантность к физическим нагрузкам, уменьшились отеки на нижних конечностях, передней брюшной стенке.

Больная выписана с рекомендациями:

1. Силденафил (виагра)-12,5 мг 3 раза в день.
2. Верошпирон-25 мг утром.
3. Верапамил -40 мг по 1/2 таблетки 3 раза в день.
4. Фенилин – 1 таблетка 1 раз в день.
5. Кардиомагнил – 75 мг на ночь.

Направлена на консультацию в НИИ трансплантологии им. В.И. Шумакова для дальнейшего решения вопроса о пересадке сердца и легких.

Таким образом, ПЛГ является сложно диагностируемым и тяжелым заболеванием с неблагоприятным прогнозом. Современные методы лечения позволяют существенно уменьшить клинические проявления заболевания, повысить переносимость физических нагрузок пациентами, улучшить качество жизни, увеличить ее продолжительность.

В настоящее время предпринимаются попытки пересадки больным с первичной легочной гипертензией комплекса «сердце—легкие», что сопровождается (по результатам отдельных наблюдений) увеличением продолжительности жизни пациентов. И хотя данная операция характеризуется высоким уровнем ранней послеоперационной летальности, у переживших ее больных в последующем отмечают стабильно хорошие функциональные показатели. Последнее обстоятельство позволяет рассматривать данный лечебный подход как весьма перспективный, для чего необходимы соответствующий отбор пациентов и поиск «подходящего» донора.

Литература

1. Демчук, А.В. Идиопатическая легочная гипертензия/ А.В. Демчук// Газета «Новости медицины и фармации». – 2008. – Аллергология и пульмонология (246) (тематический номер).
2. Коноплева, Л.Ф. Вопросы легочной гипертензии/ Л.Ф. Коноплева// медицинская газета «здоровье Украины». – 2003. – №62.
3. Первичная легочная гипертензия как форма легочного сердца: функциональное состояние миокарда, клиника, диагностика и принципы лечения /Е.Н.Амосова [и др.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 2, дополнение.- С. 28 – 31
4. Сиренко, Ю.Н. Легочная гипертензия. Часть 1. Классификация. Патогенез. Клиника . Диагностика. / Ю.Н. Сиренко//Журнал «Артериальная гипертензия». – 2009. – №2 (4)

RARE CASE IN PRACTICE OF PHYSICIAN -PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION

O.A. EFREMOVA¹
S.I. LOGVINENKO¹
M.A. BOCHAROVA²
N.A. GUBAREVA¹

¹⁾ *Belgorod National
Research University*

²⁾ *Municipal hospital №2, Belgorod*

e-mail: doctor_ol@bk.ru

In article the clinical case of one of a serious illness – a primary pulmonary hypertension, or Ayerza disease, is stated. In spite of the fact that it meets extremely seldom, it is necessary to remember it as soon as possible to expose the correct diagnosis, to appoint necessary pathogenetic and symptomatic therapy, and, thus, to prevent development of undesirable complications.

Key words: primary pulmonary hypertension.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Аджей О.К.** — студент 6-ого курса медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Анохин Д.А.** — аспирант кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ»
- Аристова И.К.** — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Астанина М.А.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко
- Байтингер А.В.** — студент лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск
- Безгин А.В.** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета
- Берестенко Е.Д.** — кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник кафедры медико-биологических дисциплин факультета естественных наук, физической культуры и туризма Тульского государственного педагогического университета им. Л. Н. Толстого
- Битенская Е.П.** — аспирант кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Бобьнцев И.И.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Курского государственного медицинского университета
- Бочарова К.А.** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Бочарова М.А.** — заведующая пульмонологическим отделением городской больницы №2, г. Белгород
- Брейкина О.А.** — старший преподаватель кафедры физического воспитания №1 НИУ «БелГУ»
- Бубенчикова В.Н.** — доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии Курского государственного медицинского университета
- Бузлама А.В.** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии Воронежского государственного университета
- Бутова В.Г.** — доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Московского государственного медико-стоматологического университета
- Бычков В.И.** — главный стоматолог Чувашской Республики, главный врач республиканской стоматологической поликлиники
- Волков Д.В.** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Восковская Л.Н.** — врач-ординатор педиатрического отделения № 2 Детской областной клинической больницы, г. Белгород
- Ворона Ю.С.** — врач-хирург Областного онкологического диспансера, г. Курск
- Воронин Р.М.** — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры криминологии и организации профилактики преступлений Академии федеральной службы исполнения наказаний России
- Герасименко Д.В.** — клинический ординатор кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Головченко О.В.** — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Господынько Е.М.** — консультант по медико-биологическим проблемам областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Гриднева А.С.** — врач отделения функциональной диагностики Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Григоренко А.П.** — доктор медицинских наук, профессор, декан Института последипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»



- Губарева Н.А.** – ординатор института постдипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»
- Гужва Н.Н.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Давлетшина Р.Я.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры послевузовской подготовки провизоров Башкирского государственного медицинского университета, г.Уфа
- Должиков А.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии НИУ «БелГУ»
- Дронова Ю.М.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко
- Ефремова О.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 НИУ «БелГУ»
- Зайцев В.П.** – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой аналитической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Заклякова Л.В.** – кандидат медицинских наук, профессор, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования Астраханской государственной медицинской академии
- Заславская Р.М.** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий терапевт городской клинической больницы №60, г. Москва
- Иванов В.В.** – кандидат медицинских наук, врач-инфекционист «Консультативно-диагностической поликлиники №1», г. Смоленск
- Иванов И.И.** – интерн института постдипломного медицинского образования НИУ «БелГУ»
- Иванов Ю.В.** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакологии «Клинической больницы №83 Федерального медико-биологического агентства России», г. Москва
- Иванова А.Ю.** – врач перинатолог перинатального центра Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Исраилова З.М.** – аспирант кафедры патологической физиологии Астраханской государственной медицинской академии
- Калашикова И.В.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Карнаух Е.В.** – ассистент кафедры стоматологии детского возраста, детской челюстно-лицевой хирургии и имплантологии Харьковского национального медицинского университета
- Карпачев А.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Карпов П.А.** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Коваленко Б.С.** – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Киселев И.Л.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета, главный врач Областного онкологического диспансера, г. Курск
- Князева Л.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета
- Колесников Д.А.** – кандидат технических наук, заведующий лабораторией растровой электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа Центра коллективного пользования научным оборудованием «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» НИУ «БелГУ»
- Колобова Е.Г.** – научный сотрудник научно-образовательного и инновационного центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» НИУ «БелГУ»
- Колпаков А.Я.** – кандидат физико-математических наук, доцент, руководитель Научно-исследовательской лаборатории «Проблем разработки и внедрения ионно-плазменных технологий» НИУ «БелГУ»



- Константинов С.Л.** – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Копытов А.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии НИУ «БелГУ»
- Косарева И.Н.** – аспирант кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Косенко Л.Г.** – врач-стоматолог-ортопед, главный врач стоматологической клиники «Улыбка плюс», г.Клин
- Кузьмина Е.А.** – старший научный сотрудник Научно-образовательного и Инновационного Центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» НИУ «БелГУ»
- Кулакова С.А.** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Куль И.Я.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Латина Н.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики и профилактики стоматологических заболеваний Кубанского государственного медицинского университета
- Латыпова Г.М.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа
- Лебедева О.П.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Левашова Т.В.** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии научно – клинического центра геронтологии Российского государственного медицинского университета
- Липунова Е.А.** – доктор биологических наук, профессор кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ»
- Литовкина О.Н.** – ассистент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Лихота Т.Т.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Логвиненко С.И.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2, НИУ «БелГУ»
- Луценко В.Д.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии НИУ «БелГУ»
- Макеева Т.И.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского Санкт-Петербургской медицинской академии постдипломного образования
- Максименко Т.И.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Малиновский Е.Л.** – кандидат медицинских наук, ООО «Центр реабилитации», г. Обнинск
- Маринина Т.Ф.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Махонина Ю.В.** – врач-кардиолог детской областной клинической больницы, г. Белгород
- Мещерина Н.С.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета
- Минаков А.А.** – врач – онколог Областного онкологического диспансера, г. Орел
- Мирошниченко И.В.** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии научно – клинического центра геронтологии Российского государственного медицинского университета
- Митин М.С.** – ассистент кафедры психиатрии, наркологии и клинической психологии НИУ «БелГУ»



- Молчанова А.С.** – студентка медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Назарян Р.С.** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста, детской челюстно-лицевой хирургии и имплантологии Харьковского национального медицинского университета
- Некшелова Е.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Никитин В.М.** – доктор технических наук, профессор кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ»
- Новосельцев С.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры восстановительной и спортивной медицины Института остеопатии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования
- Овсянникова Е.Г.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования Астраханской государственной медицинской академии
- Осипова О.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Орлова В.С.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Павлова Н.В.** – ассистент кафедры хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Парфенов И.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Пахомов С.П.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Перуцкий Д.Н.** – врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Пинкус Т.М.** – заместитель директора по экономическим вопросам областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Письменная Е.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Подсвинова Е.В.** – старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Полянский В.Д.** – клинический ординатор кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Попов С.А.** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой ортодонтии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования
- Постельник М.И.** – ассистент кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ»
- Провоторов В.М.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Процаев К.И.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Пятакович Ф.А.** – доктор медицинских наук, почетный работник высшего профессионального образования РФ, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий НИУ «БелГУ»
- Романищев В.Е.** – кандидат медицинских наук, врач-хирург Областного онкологического диспансера, г. Курск
- Романова З.Р.** – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармации Башкирского государственного медицинского университета, г. Уфа
- Романова Т.А.** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Рубцова Л.В.** – врач-ординатор педиатрического отделения №2 детской областной клинической больницы, г. Белгород
- Руднева Е.И.** – врач-ординатор педиатрического отделения № 2 детской областной клинической больницы, г. Белгород

- Рудых Н.А.** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Руженков В.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и клинической психологии медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Руженкова В.В.** – студентка 5 курса медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Рязанова В.И.** – аспирантка кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий НИУ «БелГУ»
- Савченко Л.Н.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Саенко А.Ю.** – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры фармации Пятигорской государственной фармацевтической академии
- Свиридкина Л.П.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лимфологии и эндозоологии Российского университета дружбы народов
- Силина Л.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Собянин Ф.И.** – доктор педагогических наук, профессор кафедры теории и методики физической культуры факультета физической культуры НИУ «БелГУ»
- Солошенко А.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Сорокина Е.А.** – научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии научно – клинического центра геронтологии Российского государственного медицинского университета
- Степчук М.А.** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по статистике областного государственного учреждения здравоохранения «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Стопникова В.Н.** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии научно – клинического центра геронтологии Российского государственного медицинского университета
- Сумина Д.С.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Сухотерин И.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Сысоева Н.Я.** – заведующая педиатрическим отделением № 2 детской областной клинической больницы, г. Белгород
- Сычев М.Д.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Курского государственного медицинского университета
- Тейблум М.М.** – кандидат биологических наук, начальник информационного управления Московской страховой компании «Солидарность для жизни»
- Тимонова А.Н.** – врач-ревматолог городской больницы №2, г. Белгород
- Топорова С.Г.** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической возрастной иммунологии и аллергологии научно – клинического центра геронтологии Российского государственного медицинского университета
- Тохов Ю.М.** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией медицинской паразитологии Ставропольского научно-исследовательского противочумного института
- Трезубов В.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова



- Ульянова М.И.** – клинический ординатор кафедры факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения и социального развития»
- Хвостовой В.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Курского государственного медицинского университета, врач-хирург Областного онкологического диспансера, г. Курск
- Хлынин А.Ю.** – врач-хирург хирургического отделения № 1 Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Чернов Ю.Н.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко
- Чумакова И.В.** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской паразитологии Ставропольского научно-исследовательского противочумного института
- Чурносоев М.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин НИУ «БелГУ»
- Шаповалов Р.Г.** – аспирант кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Штилов М.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психологии Смоленского государственного университета
- Шутов В.И.** – аспирант кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета
- Щербань Э.А.** – кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Областной клинической больницы Святителя Иоасафа, г. Белгород
- Эльканова А.Р.** – начальник эпидемиологического отдела Управления федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю
- Якунченко Т.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий НИУ «БелГУ»
- Ямцинский А.В.** – зубной техник высшей квалификационной категории, заведующий зуботехнической лабораторией МУЗ «Стоматологическая поликлиника №1», г. Белгород
- Ярош А.Л.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Ярошенко Е.Е.** – заведующая отделением гастроэнтерологии МУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода
- Яцун С.М.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медико-биологических дисциплин Курского государственного университета

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

- | | | |
|---|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) УДК научной статьи; 2) аннотация статьи (не более 1200 знаков); 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны); 5) внешняя рецензия доктора наук; 6) текст статьи; 7) ссылки. | <div style="font-size: 3em; line-height: 1;">}</div> | <p><i>на русском и английском языках</i></p> |
| | <div style="font-size: 3em; line-height: 1;">}</div> | <p><i>на русском языке</i></p> |

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.
2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 14 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **11 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **10 пт**).
3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.
4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.
5. Объем статей: до **8 страниц**.
6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные



имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.

7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в одном экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.

9. Представляемый материал должен являться оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»— «меньше» ($P > 4$), « \pm » (0,3 \pm 7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998–2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ¹
Л.Н. ПЕТРОВ²

¹⁾ *Белгородский
государственный
университет*

²⁾ *Городская больница №2,
г. Белгород*

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с углеводород-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две большие категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса, и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислипотеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV¹
L.N. PETROV²

¹⁾ *Belgorod
State
University*

²⁾ *Municipal hospital №2,
Belgorod*

e-mail: aybolit@bk.ru

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иванов Александр
Васильевич**

– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Белгородского государственного университета
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85,
Белгородский государственный университет
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44



Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, иметь заголовки в полужирном наборе, расположенный по центру сверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на двух страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг., баллы

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. Оформление графических объектов

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

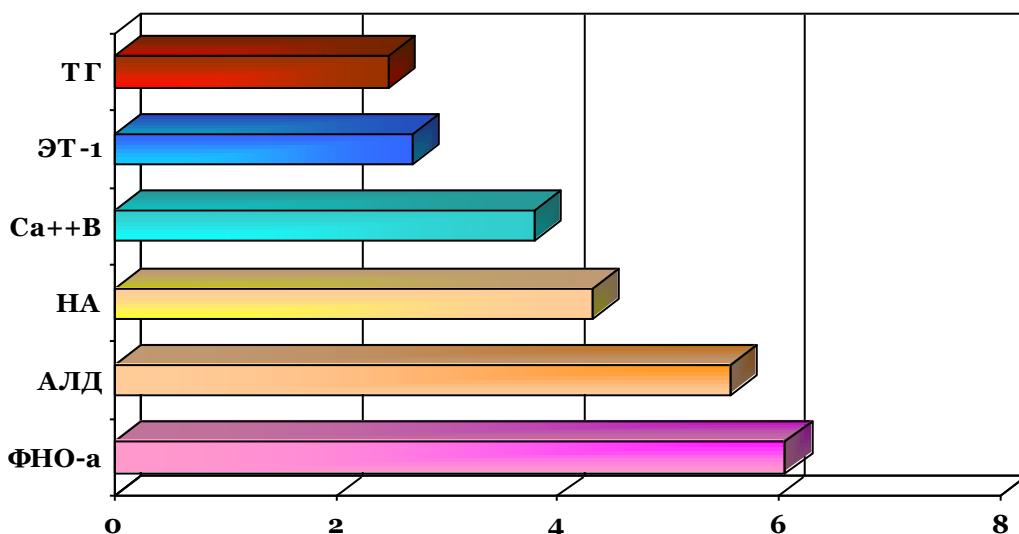


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

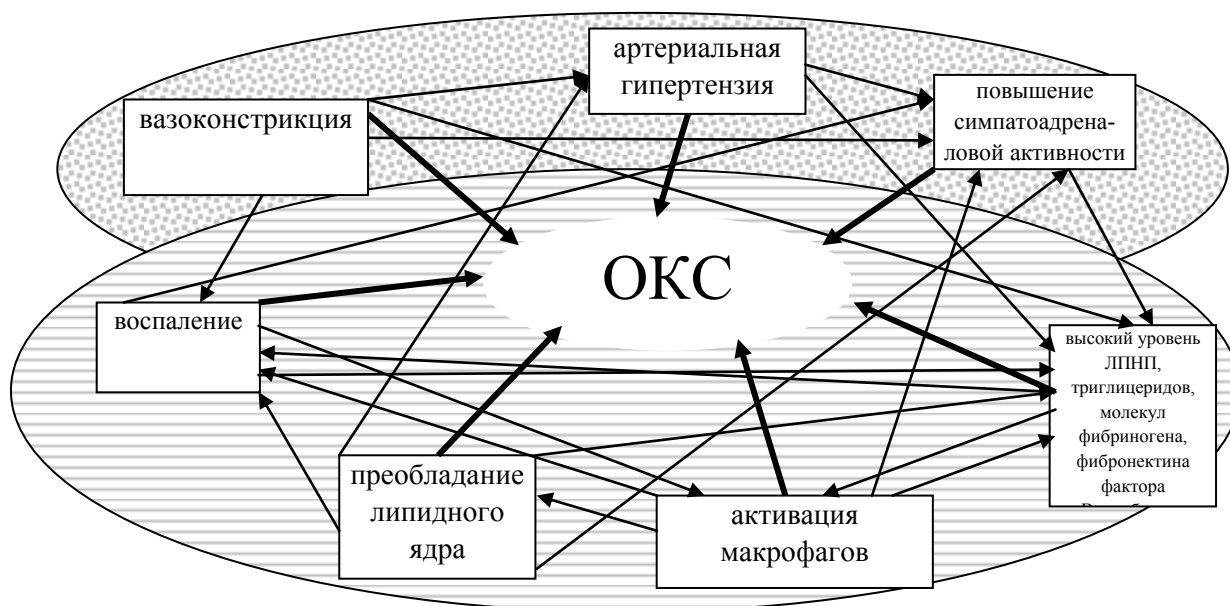


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.