

№ 22 (117) 2011

Выпуск 16/1

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

Belgorod State University
Scientific bulletin

Medicine Pharmacy

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»)

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ГЕРОНТОЛОГИИ

Изменения белков крови в диагностике заболеваний пациентов разных возрастных групп. **В.Л. Голубева, В.В. Белова, Т.Ш. Адешивили, И.А. Белачеу, Т.М. Юрина, Н.Ю. Епифанова 5**

Особенности секреции мелатонина при атеросклерозе **А.В. Антропов, Т.В. Кветная, К.Л. Козлов 10**

Состояние и регуляция нормального микробиоценоза влагалища. **В.С. Орлова, Ю.И. Набережнев 15**

Методы сканирующей микроскопии при исследовании структуры матки и плаценты. **Е.А. Малютина, Т.В. Павлова, В.А. Петрухин 22**

Особенности маточно-плацентарного кровообращения у пациенток после экстракорпорального оплодотворения. **Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, С.А. Струкова, А.В. Нестеров 27**

Молекулярно-клеточные изменения крови как «ткани-мишени» при полиморбидной патологии. **К.И. Процаев, Т.В. Павлова, Н.М. Позднякова, К.А. Бочарова, Г.Н. Совенок 33**

Особенности секреции мелатонина при сочетании атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа у пациентов пожилого и старческого возраста. **А.В. Антропов, Т.В. Кветная, Л.В. Козлов, С.У. Мурсалов 38**

Влияние микродозированных эстроген-гестагенных препаратов на гормональный статус женщин. **В.С. Орлова, Ю.И. Набережнев, Н.Н. Кожухарь 44**

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОФАРМАКОЛОГИЯ

Выживаемость женщин пожилого и старческого возраста при различной частоте сокращения желудочков. **В.Н. Федорец, В.А. Дульский, К.Л. Козлов, Н.А. Груздев 52**

Современные аспекты терапии возрастной макулярной дистрофии у лиц пожилого и старческого возраста. **В.Х. Хавинсон, С.В. Трофимова, А.В. Горбунов, Ю.Ю. Осокина 57**

Результаты лечения длительно незаживающих послеоперационных ран у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей под влиянием иммуномодулирующей терапии. **Н.Ю. Епифанова, В.Л. Голубева 63**

Показатели гемодинамики у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией в оценке эффективности санаторно-курортного лечения. **Н.Г. Гадельшина, Л.П. Свиридкина, В.И. Найденов 71**

Клиническая эпидемиология падений в пожилом и старческом возрасте при сахарном диабете. **А.Н. Ильницкий, Ю.В. Бахмутова, А.Е. Литвинов, А.А. Алтухов 77**

Падения при сахарном диабете 2 типа в пожилом возрасте: ней-

Ответственный секретарь

О.П. Лебедева

кандидат медицинских наук, доцент
(НИУ «БелГУ»)

Члены редколлегии

А.П. Григоренко

доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Н.И. Жернакова

доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Е.Т. Жилякова

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. Сичак

доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Б.В. Трифонов

доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Ж.Ю. Чефранова

доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

М.И. Чурносев

доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

А.А. Шапошников

доктор биологических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет *О.А. Ефремова, Н.Ю. Пыленко*

E-mail: efremova.bgu@gmail.com,
doctor_ol@bk.ru

Подписано в печать 15.12.2011

Формат 60×84/8

Гарнитура Georgia, Impact

Усл. п. л. 14,41

Тираж 1000 экз.

Заказ 295

Подписной индекс в каталоге агентства

«Роспечать» – 81468

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в Издательско-полиграфическом комплексе
НИУ «БелГУ»

Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

роиммуноэндокринные изменения. **А.Н. Ильницкий,**

Г.Н. Сovenко, Ю.В. Бахмутова, А.Е. Литвинов 82

Сравнительная эффективность дневных стационаров в государственных и частных учреждениях. **Н.М. Куницына, В.В. Люцко, Э.В. Фесенко, Е.В. Юдина, Я.С. Коновалов, Д.В. Аксенов 87**

Современные проблемы обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармако-терапии. **Э.В. Фесенко, Я.С. Коновалов, Д.В. Аксенов, К.В. Перельгин 95**

Основные клинические синдромы в гериатрической практике. **С.Г. Горелик, А.Н. Ильницкий, Я.В. Журавлева, К.В. Перельгин, Г.И. Гурко 100**

Vitamin D – a remark on the known and a survey of the lesser-known facts. **Н.М. Kubešová, J. Tůmová, V. Polcarová, Н. Meluzínová 105**

ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

Особенности диагностики хирургической патологии у лиц старческого возраста. **С.Г. Горелик, Д.В. Волков 114**

Сведения об авторах 117

Информация для авторов 120

**№ 22(117) 2011
Issue 16/1**

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 medicine sciences, 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)

**Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy**

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

BIOLOGICAL PROBLEM OF GERONTOLOGY

Changes of blood proteins for diagnosing of diseases different age groups. **V.L. Golubeva, V.V. Belova, T.SH. Adeishvily, I.A. Belachew, T.M. Yurina, N.Yu. Epifanova 5**

The characteristics of melatonin secretion in patients with atherosclerosis. **A.V. Antropov, T.V. Kvetnaia, K.L. Kozlov 10**

Condition and regulation of normal microbiocenosis of the vaginal. **V.S. Orlova, YU.I. Naberezhnev 15**

Methods scanning microscopi in research sstructure of uterus and placenta. **E.A. Malutina, T.V. Pavlova, V.A. Petrukhin 22**

Features uteroplacental blood circulation in patients after in vitro fertilization. **T.V. Pavlova, V.A. Petrukhin, S.A. Strucova, A.V. Nesterov 27**

The molecular-cellular changes of bloo as a «tissue –target» at the polymorbidity pathologies. **K.I. Prashchayeu, T.V. Pavlova, N.M. Pozdnyakova, K.A. Bocharova, G.N. Sovenko 33**

The features of melatonin secretion in elderly and senile patients in atherosclerosis combined diabetes mellitus type 2. **A.V. Antropov, T.V. Kvetnaya, L.V. Kozlov, S.U. Mursalov**

The influence of micro dosing estrogen-progestin drugs on the hormonal status of women. **V.S. Orlova, YU.I. Naberezhnev, N.N. Kozhuhar 44**

CLINICAL GERONTOLOGY AND GEROPHARMACOLOGY

Survival rate of older women in dependence of heart rate. **V.N. Fedorets, V.A. Dulsky, K.L. Kozlov, N.A. Gruzdev 52**

Modern aspects of therapy of age-related macular degeneration in elderly and senile age. **V.Kh. Khavinson, S.V. Trofimova, A.V. Gorbunov, J.J. Osokina 57**

Results of treatment of durably nonhealing postsurgical wounds at elderly patients suffering from type 2 diabetes mellitus with purulonecrotic impairment of lower extremities under immunomodulatory therapy. **N.Y. Epiphanova, V.L. Golubeva 63**

Hemodynamics in elderly patients suffering from coronary disease and hypertension to evaluate effectiveness of health resort rehabilitation treatment. **N.G. Gadelshina, L.P. Sviridkina, V.I. Naidenov 71**

Clinical epidemiology of falls in elders suffering from diabetes mellitus. **A.N. Ilnitskii, Yu.V. Bahmutova, A.E. Litvinov, A.A. Altukhov 77**

Falls of elders with diabetes mellitus: neuroimmunoendocrine changes. **A.N. Ilnitskii, G.N. Sovenko, Yu.V. Bahmutova, A.E. Litvinov 82**

Members of editorial board

A.P. Grigorenko

Doctor 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 pharmacy sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

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 pharmacy sciences, 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. Proshchaev

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.Y. Pylenko

e-mail: efremova.bgu@gmail.com, doctor_ol@bk.ru

Passed for printing 15.12.2011

Format 60×84/8

Typeface Georgia, Impact

Printer's sheets 14,41

Circulation 1000 copies

Order 295

Subscription reference

in Rospechat' agency catalogue – 81468

Dummy layout is replicated at BNRU Publishing-
polygraphic complex

Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

Comparative efficiency of day hospital in public and private institutions. **N.M. Kunitsyna, V. V. Lutsko, E.V. Fesenko, E.V. Yudina, Ya.S. Konovalov, D.V. Aksenov 87**

Modern problems in securing in adherence of older patients with cardiovascular diseases to pharmacotherapy. **E.V. Fesenko, Ya.S. Konovalov, D.V. Aksenov, K.V. Perelygin 95**

Basic clinical syndromes in geriatrics. **S.G. Gorelik, A.N. Ilnitskii, Ya.V. Juravlova, K.V. Perelygin, G.I. Gurko 100**

Vitamin D – a remark on the known and a survey of the lesser-known facts. **H.M. Kubešová, J. Tůmová, V. Polcarová, H. Meluzínová 105**

GERIATRICS SURGERY

Features of surgical pathology diagnostics at senile patients.

S.G. Gorelik, D.V. Volkov 114

Information about Authors 117

Information for Authors 120

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ГЕРОНТОЛОГИИ

УДК 612.398.12

ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

В.Л. ГОЛУБЕВА¹
В.В. БЕЛОВА¹
Т.Ш. АДЕИШВИЛИ¹
И.А. БЕЛАЧЕУ¹
Т.М. ЮРИНА¹
Н.Ю. ЕПИФАНОВА²

¹Филиал Российского государственного медицинского университета «Научно-клинический центр геронтологии», г. Москва

²Подольская городская клиническая больница

e-mail: antilympholin@rambler.ru

В статье изложены данные по количественным изменениям общего белка и белковых фракций сыворотки крови пациентов разных возрастных групп. Высокий процент больных с отклонениями от нормы в содержании белковых фракций, свидетельствующими о деструктивных поражениях тканей, наблюдался у пациентов молодого и трудоспособного возраста, у которых диагностировали цирроз печени, панкреатит, сахарный диабет II типа, злокачественные новообразования. Гипергаммаглобулинемия, выявляемая у пациентов старческого возраста, отражает метаболические нарушения, присущие этому возрасту.

Ключевые слова: электрофорез белков, белковые фракции, возрастные группы пациентов.

Введение. Белки крови, как известно, занимают центральное место в обмене веществ человеческого организма, выполняя транспортные, регуляторные, защитные функции. Исследования, позволяющие выявить количественные и качественные изменения в составе белков, могут иметь существенное значение в постановке правильного диагноза у больного.

Современная диагностика заболеваний представляет собой высокотехнологический процесс, направленный на реализацию эффективной помощи пациенту. К лабораторным методам диагностики предъявляются высокие требования информативности. В ряду таких методов одно из значимых мест занимает электрофорез белков сыворотки крови, с помощью которого можно получить весомую информацию для оценки жизненных процессов как на этапе постановки диагноза, так и в процессе лечения пациента. Важным дополнением к электрофорезу для диагностики заболеваний является применение высокоспецифического метода радиальной иммунодиффузии. Выявление количественных изменений белковых фракций помогает диагностировать острые и хронические заболевания различных органов, злокачественную патологию, аутоиммунные заболевания и др. [1].



Известно, что низкие показатели общего белка в целом и альбумина в том числе наблюдаются при заболеваниях, связанных с патологией печени (гепатиты, циррозы, жировая дистрофия), при интоксикации, хронических инфекциях желудочно-кишечного тракта, при тиреотоксикозе, аутоиммунных процессах, нефротическом синдроме, злокачественных новообразованиях и пр. [4].

Превышение нормальных показателей общего белка (норма 65–85 г/л) наблюдается у лиц с хроническими заболеваниями, при воспалительных процессах, сопровождающихся активацией иммунной системы и повышением уровня иммуноглобулинов, в том числе, при парапротеинемиях (миеломной болезни, болезни Вальденстрема – макроглобулинемия) [4].

Отклонения от нормы глобулиновых фракций белка особенно демонстративно свидетельствуют о патологии. Так снижение α_1 -, α_2 - глобулинов отмечается при тяжелых деструктивных процессах в печени (цирроз, гепатиты и др.), поражении поджелудочной железы, при сахарном диабете, гемолизе эритроцитов. Увеличение этих фракций наблюдается при острых и хронических воспалительных процессах с некрозом тканей. Эти изменения известны как острофазный ответ [3].

Особого внимания заслуживают количественные изменения γ -глобулинов, низкие показатели которых наблюдаются при длительных хронических заболеваниях с истощением иммунной системы (хронические инфекции, злокачественные новообразования, болезни печени и пр.), при избыточной потере белка (энтериты, нефротический синдром), а также при подавлении иммунитета в пожилом и старческом возрасте. Гипергаммаглобулинемия может наблюдаться при заболеваниях с активацией иммунной системы, при аутоиммунных и аллергических заболеваниях, при миеломной болезни, макроглобулинемии [2].

Цель. Целью настоящей работы является выявление количественных изменений белковых фракций сыворотки крови у пациентов разных возрастных групп, роли изменений в диагностике заболеваний и корреляции с сопутствующими заболеваниями, присущими пожилым.

Материалы и методы. Объектом исследования служила сыворотка периферической крови 639 пациентов в возрасте от 26 до 90 лет и старше, находившихся в стационарах «Научно-клинического центра (НКЦ) геронтологии» и Подольской ГКБ. Больные были разделены на 5 возрастных групп: I (n=64) – до 45 лет; II (n=129) – 45–59 лет; III (n=230) – 60–74 лет; IV (n=189) – 75–89 лет; V (n=27) – 90 лет и более и находились на лечении по поводу атеросклеротического кардиосклероза, ИБС, гипертонической болезни II–III ст., ревматоидного артрита, сахарного диабета II типа, заболеваний гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, бронхита и др. Исследование белковых фракций сыворотки крови больных методом электрофореза проводили при поступлении, а также в процессе лечения. Электрофорез на ацетатцеллюлозных пленках проводили в буфере с веронал-мединалом при pH 8.6 на установке УЭФ-01 фирмы Астра (Уфа) с применением красителя Понсо [3]. Метод позволяет разделить сывороточные белки на пять фракций: альбумин и четыре глобулиновые фракции (α_1 -, α_2 -, β -, γ -). У больных с высокими показателями γ -глобулинов исследовали уровень иммуноглобулинов класса G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, с использованием диагностических моноспецифических сывороток («Медгамал» ГУ-НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалей РАМН).

Общий белок определяли в реакции с биуретовым реактивом (ОФС 42–0053–07).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ AtteStat (описательная статистика).

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании мы обращали внимание на связь количественных отклонений белкового состава крови с возрастом и заболеваниями, присущими возрасту. Анализ результатов, полученных в наших исследованиях, показал следующее (рис.)

% количество пациентов

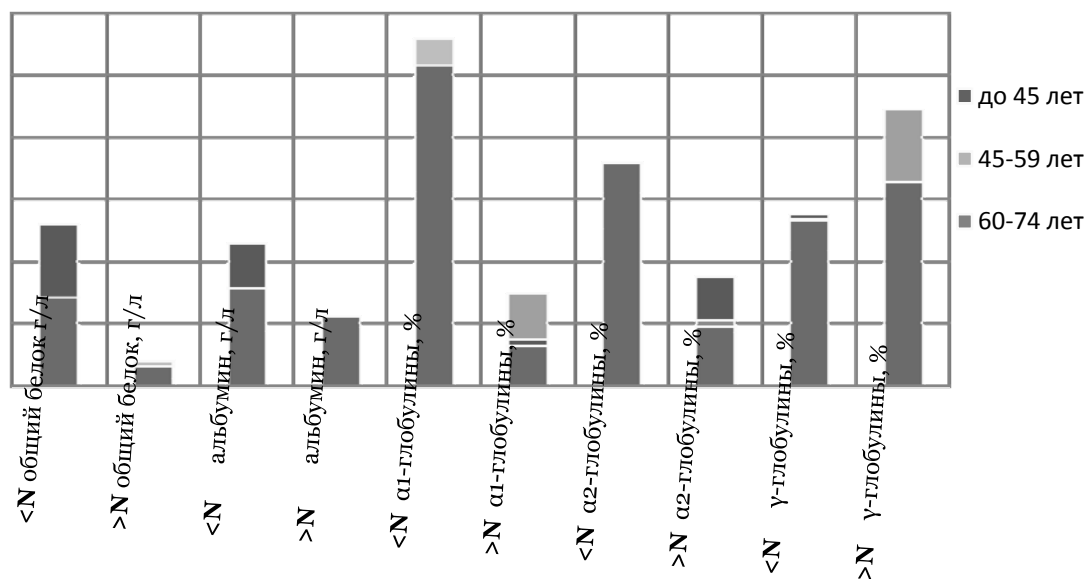


Рис. Изменения белкового состава крови пациентов с возрастом

У подавляющего большинства (83%-89%) наблюдавшихся пациентов I-III возрастных групп стабильно определялась нормальная концентрация общего белка крови (65-85 г/л). Однако в IV группе больных (75-89 лет) только у 73,0% пациентов она была в пределах нормы, у 25,9% больных – пониженной (в среднем $60,3 \pm 0,59$ г/л).

При исследовании концентрации альбумина нормальные значения (40–53 г/л) обнаруживались у 82,5% пациентов II и III групп, а в I и IV группах больных норма определялась у 73,4% и 70,9% соответственно. Наибольший процент больных со сниженными показателями альбумина чаще определялся в самой молодой ($35,3 \pm 0,4$ г/л) и в IV-V группах больных – (в среднем $36,0 \pm 0,5$ г/л).

Альбумин выше нормы обнаруживали у небольшого процента больных, снижавшегося с 11,0% в первой группе до 6,3% больных в V группе.

Исследование глобулиновых фракций белков крови больных позволило выявить ряд особенностей.

Нормальное процентное содержание фракции α₁-глобулинов (2,5–4,5% от общего белка) определяли у 40,9% больных в I и II группах и у 56,9% и 61,4% пациентов в III и IV группах. Пониженное содержание α₁-глобулинов наблюдалось у 51,6% и 55,8% пациентов I и II групп соответственно; по мере увеличения возраста процент больных, имевших низкое содержание α₁-глобулинов, снижался и составил 31,2% в самой старшей группе. Повышение α₁-глобулинов до $5,8 \pm 0,28$ было обнаружено у 6,3% пациентов первой группы и у 7,4% больных в четвертой группе. Что касается α₂-глобулинов, то их нормальное процентное содержание (6,9%–10,5% от общего белка) определялось у большинства (около 60,3%) наблюдавшихся пациентов в возрасте 45 лет и старше. В группе самых молодых пациентов нормальные величины α₂-глобулинов определялись лишь у 54,7% пациентов. В этой же группе было больше всего больных (35,9%) с низким содержанием этой фракции. Процент больных с превышающими норму α₂-глобулинами увеличивался с возрастом от 9,4% в первой группе до 17,5% в четвертой. Однако в самой старшей V группе он составлял лишь 7,4% больных.

Исследование уровня γ-глобулинов в сыворотке крови пациента представляет особый интерес, т. к. позволяет судить о состоянии его иммунной системы (табл).



Таблица

Изменения белкового состава крови пациентов с возрастом

Параметры	Общее кол-во пациен-тов	Содержание γ -глобулинов							
		до 12,8 %		норма 12,8 – 19,0%		выше 19%		в том числе вы-ше 23,0%	
		кол.чел.	%	кол.чел.	%	кол.чел.	%	кол.чел.	%
Возраст до 45 лет % гамма-глобулинов, M \pm m	64	17	26,6	26	40,6	21	32,8	5	7,8
		10,0 \pm 0,38		15,8 \pm 0,3		20,7 \pm 0,3		31,54 \pm 2,33	
Возраст 45-59 % гамма-глобулинов, M \pm m	126	28	22,2	72	57,1	26	20,7	7	5,6
		10,6 \pm 0,32		15,5 \pm 0,21		21 \pm 0,31		25,37 \pm 0,94	
Возраст 60-74 % гамма-глобулинов, M \pm m	231	62	26,84	115	49,8	54	23,4	16	6,9
		10,52 \pm 0,24		16 \pm 0,16		20,4 \pm 0,14		26,65 \pm 0,76	
Возраст 75-89 % гамма-глобулинов, M \pm m	190	52	27,4	88	46,3	50	26,3	16	8,4
		9,9 \pm 0,31		16,1 \pm 0,18		20,77 \pm 0,19		27,76 \pm 1,4	
Возраст 90 лет и выше % гамма-глобулинов, M \pm m	27	3	11,1	12	44,5	12	44,4	7	25,9
		11		16,3 \pm 0,53		23,6 \pm 0,78		25,6 \pm 0,71	

При анализе результатов гипергаммаглобулинемии установлено, что наиболее часто превышение нормы наблюдалось в I и V группах (32,8% и 44,4% больных), в остальных группах превышение нормы наблюдалось у 20-26% больных. При этом, в I группе у 7,8% больных процентное содержание γ -глобулинов достигало максимальной величины – 31,5 \pm 2,3% от общего содержания белка, в IV группе – 27,76 \pm 1,4%, а в V группе (у 25,9% долгожителей) содержание γ -глобулинов составляло 25,6 \pm 0,71%. В оставшихся двух группах гипергаммаглобулинемия выше 23% от общего белка определялась всего у 5-7% пациентов. Как правило, эти показатели у наших больных ассоциировались с гепатитом, циррозом печени, злокачественными образованиями, заболеванием крови. В тех случаях, когда диагностировали аутоиммунное заболевание, например ревматоидный артрит, высокие значения γ -глобулинов сочетались с повышенным уровнем иммуноглобулина G (γ -гл. 28.2% – IgG 22 г/л).

Анализируя в целом полученные результаты, следует заметить, что в самой молодой и II группах пациентов обнаружено максимальное количество больных с низкими значениями α_1 - и α_2 -глобулинов. Снижение ниже нормы α -глобулинов у пациентов в практике встречается довольно редко; в наших же исследованиях оно наблюдалось во всех возрастных группах, но наиболее выражено было в I и во II группах (у 51,6 и 55,8 % пациентов соответственно). Вероятно, объяснение этому факту следует искать в тяжелых деструктивных поражениях печени (гепатиты, цирроз) и поджелудочной железы, сочетающихся с метаболическим синдромом, часто наблюдающихся у наших пациентов.

Действительно, в этих группах пациентов наиболее часто диагностировали гепатит, цирроз печени, жировую дистрофию печени, панкреатит, сахарный диабет, ревматоидный артрит. Эти данные лишней раз подтверждают сложившееся мнение врачей о том, что лица наиболее молодого и трудоспособного возраста в силу разных обстоятельств очень мало внимания уделяют своему здоровью, расплачиваясь впоследствии тяжелыми и порой неизлечимыми болезнями.

В других возрастных группах при анализе изменений белковых фракций по мере увеличения возраста пациентов отмечалось следующее.

В самых старших возрастных группах увеличивалось количество больных, имеющих пониженные концентрации общего белка и альбумина. Это люди старческого возраста и долгожители, у которых закономерно наблюдается снижение синтеза белка печенью, кроме того, возможной причиной является нерациональное питание.

Увеличение γ -глобулинов в старших возрастных группах по-видимому отражает изменения, происходящие в обмене веществ пожилых: в клетках организма накапливаются окислительные повреждения белков, нуклеиновых кислот, липидов, приводящие к изменениям их структуры и свойств. Метаболические нарушения способствуют возникновению аутоиммунных заболеваний, а также злокачественных заболеваний (новообразования, миеломная болезнь), что наряду с высоким уровнем γ -глобулинов сопровождается высокими показателями иммуноглобулина G. У части пациентов с возрастом при наличии длительно текущих хронических заболеваний наоборот снижается активность иммунной системы, что выражается в уменьшении содержания γ -глобулинов в плазме крови [5].

Выводы. Таким образом, электрофоретические исследования белковых фракций сыворотки крови больных разного возраста свидетельствуют о глубоких изменениях в обмене веществ пациентов и могут служить маркерами возрастозависимых заболеваний для лиц пожилого и старческого возраста. Обнаруженные выраженные отклонения в содержании белков от нормы пациентов молодого возраста, несомненно, связаны с отсутствием здорового образа жизни, наличием разных вредных привычек, нерационального питания в этой группе населения. Обнаружение подобных изменений должно служить сигналом лечащим врачам для углубленного обследования больных.

Литература

1. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биологической диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск, 2000.
2. Сергеева, Н.А. Клиническая лабораторная диагностика / Н.А. Сергеева. – 1999. – №2. – С. 25–32.
3. Титов, В.И. Электрофорез белков сыворотки крови. Серия: лабораторная диагностика / В.И.Титов, В.А.Алимошкина. – М. – 1994.
4. Ройтберг, Г.Е. Лаборатория и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Медицина, 2007.
5. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – М., 2003.

CHANGES OF BLOOD PROTEINS FOR DIAGNOSING OF DISEASES DIFFERENT AGE GROUPS

V.I. GOLUBEVA¹
V.V. BELOVA¹
T.SH. ADEISHVILI¹
I.A. BELACHEV¹
T.M. YURINA¹
N.YU. EPIFANOVA²

¹Branch of Russian
State Medical University
"Research and Clinical
Center of Gerontology",
Moscow

²Podolsk Municipal
Clinical Hospital.

e-mail: antilympholin@rambler.ru

Dates on quantitative changes concentration of total protein and protein fractions of patients' blood serum of different age were presented in the article. A high percentage of patients with deviations from norm in the content of protein fractions (the γ -globulin) indicated at the destructive lesions of tissue that had observed at the young working age. The diagnoses of these patients have been presented liver cirrhosis, pancreatitis, diabetes mellitus II type, malignant neoplasm's.

Hyper γ -globulinemia, identified by patients of old age and long-lived persons reflects the metabolic disorders of this age.

Keywords: protein's electrophoresis, protein fractions, patients of old age.



УДК616-083/-085

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Атеросклероз (АС) является одним из основных видов патологии, встречающейся в пожилом и старческом возрасте, приводящей к смерти от инфарктов миокарда, ишемических инсультов и гангрены нижних конечностей. Важное место в патогенезе ишемического повреждения тканей и органов, развивающегося в результате АС, играет окислительный стресс. Мелатонин (МТ) является одним из сильнейших эндогенных поглотителей свободных радикалов. Эффекты МТ на органы сердечно-сосудистой системы связаны с его вазодилатирующими свойствами и способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов. Показано нормализующее действие МТ на проницаемость сосудистой стенки, увеличение ее резистентности к повреждающим факторам и улучшение параметров микроциркуляции. При наличии атеросклероза повышенное потребление МТ может приводить к истощению ферментных систем его синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции МТ. Нельзя исключить наличие связи между индивидуальными особенностями секреции МТ и связанной с ними предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ключевые слова: атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца, ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза, окислительный стресс, мелатонин.

А.В. АНТРОПОВ
Т.В. КВЕТНАЯ
К.Л. КОЗЛОВ

*Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

e-mail: kvetnaia@gerontology.ru

Атеросклероз (АС) – хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастания соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, сужающих просвет сосуда, что приводит к органным и общим расстройствам кровообращения [6].

АС является одним из основных видов патологии, встречающейся в пожилом и старческом возрасте, и рассматривается как ведущая причина смерти от инфарктов миокарда, ишемических инсультов и гангрены нижних конечностей [10].

Важное место в патогенезе ишемического повреждения тканей и органов, развивающегося в результате АС, играет окислительный стресс, который, усугубляя развивающуюся ишемию, приводит к накоплению в тканях цитотоксических продуктов – свободных кислородных радикалов, повреждающих структурные белки, ферменты, клеточные макромолекулы и дезоксирибонуклеиновую кислоту.

Основная внутриклеточная система инактивации свободных кислородных радикалов – система фермента супероксиддисмутазы (СОД). Кроме СОД к инактиваторам свободных радикалов также относят каталазу, церуллоплазмин, цистеин, глутатионредуктазу, трансферрин, токоферол, D-пеницилламин, мелатонин (МТ), унитиол, аскорбиновую кислоту и некоторые другие вещества [3].

МТ является одним из сильнейших эндогенных поглотителей свободных радикалов [1-2]. Присутствие МТ и, следовательно, его антиоксидантная активность, выявлены во всех клеточных структурах, включая ядро, в отличие от большинства других внутриклеточных антиоксидантов, локализующихся преимущественно в определенных клеточных структурах [12]. Универсальность антиоксидантного действия МТ обусловлена тем, что эффекты МТ не опосредованы через его мембранные рецепторы [11,13].

Установлено, что МТ стимулирует выработку цитокинов и интерферона, усиливает цитотоксическую функцию НК-клеток [8,9]. При введении экзогенного МТ отмечено повышение количества Т-клеток, в том числе с хелперными функциями, улучшение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов [4].

Эффекты МТ в отношении органов сердечно-сосудистой системы связаны с его вазодилатирующими свойствами и способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов. В большом количестве исследований продемонстрировано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки МТ оказывают значимый сосудорасширяющий эффект. Показано нормализующее действие МТ на проницаемость сосудистой стенки, увеличение ее резистентности к повреждающим факторам и улучшение параметров микроциркуляции [15].

Указанные обстоятельства послужили причиной изучения особенностей секреции МТ при ишемических проявлениях АС наиболее клинически значимых локализаций.

Материалы и методы исследования. Для изучения особенностей секреции МТ у исследуемых пациентов было проведено изучение экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) – основного метаболита данного гормона – в моче.

Определение 6-COMT в утренних образцах мочи при нормальном состоянии функции печени и почек адекватно отражает ночной синтез МТ [7,14] и представляет собой достоверный метод оценки уровня секреции МТ у здоровых и больных людей.

Мочу собирали в отдельную емкость у каждого пациента в течение ночи в интервале между 23.00 и 7.00 – 8.00 часами. После измерения общего объема выделенной за ночь мочи отбирали 3 пробы по 1 мл в капсулы Эппендорфа, замораживали их и хранили до лиофилизации при температуре -20°C .

Радиоиммунологический анализ 6-COMT проводился в трех аликвотах мочи с использованием специфических антител к 6-COMT, стандартов и радиоактивной метки по йоду, входящих в наборы Stockgrand Ltd. (Guilford, Surrey, UK). Метод основан на принципе связывания антигена 6-COMT с антителом, меченным радиоактивным изотопом (I^{125}). Радиометрию проводили на автоматическом гамма-счетчике LKB-Wallak (модель 1181). Расчет содержания 6-COMT (нг/ч) в исследуемых пробах мочи проводился при помощи лицензионной компьютерной программы Radiomarker. Коэффициент вариабельности между разными определениями составлял не более 7%, внутри одного определения – 4%.

Проведено обследование 122 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет (мужчин – 46, женщин – 76). Все пациенты были распределены на возрастные подгруппы: от 60 до 74 лет (пожилой возраст) и от 75 до 89 лет (старческий возраст). Средний возраст обследуемых пациентов составил 72,7 лет (в возрастных подгруппах у пожилых лиц средний возраст составил 66, 6 лет, у лиц старческого возраста 81,0 год).

Основную группу пациентов составили 76 человек (62,3%) с клиническими проявлениями АС различных локализаций: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) при АС артерий головного мозга, ишемическая болезнь сердца (ИБС) при АС коронарных артерий, ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза при АС нижних конечностей (АНК).

Атеросклеротическое поражение артерий головного мозга с ДЭ выявлено у 40 пациентов основной группы (52,6%).

В соответствии с общепринятой классификацией в исследование вошли пациенты с ДЭ I, IIa, IIb стадий (Бурцев Е.М.). В исследование не были включены пациенты с ДЭ III стадии, а также перенесшие острую недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) в течение года, предшествовавшего исследованию.

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий отмечено у 25 пациентов основной группы (32,9%). У всех обследуемых пациентов имела место стенокардия напряжения II-III функционального класса по Канадской классификации кардиологов (1999 г.). В исследование не были включены пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда в течение года, предшествовавшего исследованию.



Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей отмечалось у 11 пациентов основной группы (14,5%). В данной группе у 5 человек выявлены гемодинамически значимые стенозы или окклюзии подвздошных артерий, у 6 пациентов – гемодинамически значимые стенозы или окклюзии бедренных артерий. У всех пациентов имелись клинические проявления ишемии нижних конечностей ПА – III стадии по классификации А.В. Покровского (1976 г.). В исследовании не участвовали пациенты, перенесшие реконструктивные оперативные вмешательства на сосудах или ампутацию конечности по поводу атеросклеротической гангрены, а также пациенты ишемическими ночными болями покоя, в связи с возможными перерывами ночного сна, что могло влиять на секрецию мелатонина.

Контрольную группу составили 46 человек (37,7%) с отсутствием клинических проявлений атеросклероза указанных локализаций. В данной группе пациентов в качестве основного диагноза наиболее часто выявлялся деформирующий остеоартроз (ДОА) ($n = 24$; 52,2%) и артериальная гипертензия (АГ) ($n = 25$; 54,3%).

Результаты исследования. Особенности динамики экскреции 6-СОМТ при наличии атеросклероза у пациентов различного возраста. При сравнительном изучении экскреции 6-СОМТ у пациентов пожилого и старческого возраста с АС сосудов различной локализации и контрольной группы было зарегистрировано достоверное снижение уровня экскреции 6-СОМТ у пациентов с АС различной локализации. Так, у пациентов пожилого возраста при наличии АС экскреция 6-СОМТ составляла $783,4 \pm 38,8$ нг/час, в то время как в группе контроля показатель экскреции 6-СОМТ у лиц пожилого возраста был достоверно выше и составил $1048,5 \pm 41,2$ нг/час. У пациентов старческого возраста с АС уровень экскреции 6-СОМТ был равен $553,5 \pm 32,1$ нг/час, в то время как в группе контроля показатель экскреции 6-СОМТ у лиц старческого возраста составил $787,9 \pm 18,0$ нг/час (табл. 1).

Таблица 1

Экскреция 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с атеросклерозом сосудов и в контрольной группе в различных возрастных подгруппах

Возраст (лет)	Контроль		Атеросклероз	
	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M±m)	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M±m)
60-74	28	$1048,5 \pm 41,2$	28	$783,4 \pm 38,8^*$
75-89	18	$787,9 \pm 18,0$	28	$553,5 \pm 32,1^*$

* – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов контрольной группы.

При анализе полученных результатов выявлено, что уровень экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих проявлениями АС сосудов различных локализаций, достоверно снижен по сравнению с пациентами контрольной группы. Статистически значимое возрастное снижение уровня экскреции 6-СОМТ сохраняется как в основной, так и в контрольных группах, вне зависимости от пола ($p < 0,001$).

Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с различными клиническими формами атеросклероза. Несмотря на этиопатогенетическую общность, различные клинические формы АС, связанные с поражением сосудов соответствующих локализаций, имеют свои особенности. При этом различные клинические проявления, тяжесть течения и исходы АС нередко обусловлены не столько степенью морфологических изменений, сколько именно их локализацией.

Проведенные исследования выявили, что показатели экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих различными клиническими формами АС: ишемической болезнью сердца (ИБС), церебральным атеросклерозом (ЦА), атеросклерозом нижних конечностей (АНК), были достоверно снижены ($p < 0,001$; $p < 0,01$) по сравнению с показа-

телями экскреции 6-СОМТ у лиц контрольной группы. Так, у пациентов основной группы с ИБС показатели экскреции 6-СОМТ составили $797,5 \pm 53,7$ нг/час; с ЦА – $609,0 \pm 30,2$ нг/час, с АНК – $687,2 \pm 37,1$ нг/час (табл. 2).

Таблица 2

Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с атеросклерозом различных локализаций и в контрольной группе

Нозология	Количество пациентов, (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M±m)
Контроль	46	$946,5 \pm 32,1$
Ишемическая болезнь сердца	25	$797,5 \pm 53,7^{**}$
Церебральный атеросклероз	40	$609,0 \pm 30,2^* \wedge$
Атеросклероз нижних конечностей	11	$687,2 \pm 37,1^*$

* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями экскреции 6-СОМТ у лиц контрольной группы;

^ – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов с ИБС.

В то же время, при сравнительном анализе полученных результатов было выявлено достоверное снижение уровня экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих ЦА, по сравнению с пациентами, страдающими ИБС ($p < 0,05$).

Статистически достоверных отличий между показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов с АНК и пациентов с ИБС, а также у пациентов с АНК и пациентов с ЦА не выявлено.

Показатели экскреции 6-СОМТ у пациентов с АНК были выше показателей экскреции 6-СОМТ у пациентов с ЦА, но ниже, чем у пациентов с ИБС.

Заключение. В настоящее время отсутствует четкое представление о причинах снижения продукции МТ у пациентов с АС. Ряд авторов рассматривает данный феномен как результат компенсаторной реакции потребления МТ, учитывая его антиоксидантные свойства, способность к торможению миграции нейтрофилов в очаг поражения, подавлением секреции активных факторов воспаления иммунокомпетентными клетками, торможением агрегации тромбоцитов, улучшением микроциркуляции в очаге ишемии. При наличии АС, как и при артериальной гипертензии, повышенное потребление МТ может приводить к истощению ферментных систем его синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции МТ [5]. В то же время нельзя исключить наличия взаимосвязи индивидуальных особенностей секреции МТ и связанной с ними предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, однако данная гипотеза требует дальнейшего детального изучения.

Литература

1. Кветная, Т.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин. – СПб.: ВМедА, 2003. – 93 с.
2. Кветная, Т.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: ДЕАН, 2005. – С.106-107.
3. Козлов, К.Л. Ишемическая болезнь сердца (Клиническая физиология, фармакотерапия, хирургическое лечение) / К.Л. Козлов, В.Ю. Шанин. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 351 с.
4. Коркушко, О.В. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения / О.В. Коркушко [и др.]. – СПб.: Наука, 2002. – 202 с.
5. Рапопорт, С.И. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Терапевтические возможности мелатонина при артериальной гипертензии / С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская // Рус. мед. журнал. Кардиология. – 2010. – Т.18, №3. – С.40-45.
6. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни сердечно-сосудистой система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Бином-Пресс., 2007. – 862 с.



7. Arendt, J. Melatonin and the mammalian pineal gland. – London. – Chapman & Hall. – 1995. – 331 p.
8. Barriga, C. Circadian rhythm of melatonin, corticosterone and phagocytosis: effect of stress / C. Barriga (and oth.) // J. Pineal. Res. – 2001. – Vol.30. – №3. – P. 180-187.
9. Mocchegiani, E. Melatonin administration in tumour bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2 / E. Mocchegiani (and oth.) // International Journal Immunopharmacology. -1999. –Vol.21. – №1. – P. 27-46.
10. Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension / K. Pyorala (and oth.) // Europ. Heart J. – 1994. – №15. – P. 1300-1331.
11. Reiter, R.J. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor / R.J. Reiter (and oth.) // Neuroendocrinology. Lett. – 1993. – Vol.15. – №1-2. – P. 103-116.
12. Reiter, R.J. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant II / R.J. Reiter (and oth.) // J. Pineal Res. – 1995. – Vol.18. – №1. – P. 1-11.
13. Reiter R.J. Functional-aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue-damage induced by free-radicals II / R.J. Reiter // Eur. J. Endocrinol. – 1996. – Vol.134. – P. 412-420.
14. Reiter, R.J. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke / R.J. Reiter (and oth.) // Exp. Biol. Med. – 2005. – Vol.230. – P. 104-117.
15. Shibata, S. Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery / S. Shibata (and oth.) // Gen. Pharmacol. – 1989. – №20. – P.677-680.

THE CHARACTERISTICS OF MELATONINE SECRETION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF DIFFERENT LOCALISATIONS

**A.V. ANTROPOV
T.V. KVETNAIA
K.L. KOZLOV**

*St. Petersburg Institute
of Bioregulation
and Gerontology,
NMB of RAMS*

e-mail: kvetnaia@gerontology.ru

Atherosclerosis (AS) is one of the main types of pathology encountered in elderly and senile age, leading to death from myocardial infarction, ischemic stroke and gangrene of the lower extremities. The oxidative stress is the key factor of the pathogenesis of tissue ischemic damage as a result of the AS. Melatonin (MT) is one of the most powerful endogenous free radical scavengers. Effects of MT on the organs of the cardiovascular system are related to its vasodilating properties and the ability to inhibit the aggregation of platelets. A normalizing effect of MT on vascular permeability the increase of its resistance to damaging factors as well as the improvement of parameters of microcirculation have been shown. In AS the increased consumption of the MT may lead to depletion of the enzyme systems of its synthesis with subsequent reduction of its output in the time period when the physiological conditions the peak secretion of pineal MT was observed. It's impossible, to exclude the existence of the relationship between individual characteristics of MT secretion and associated predisposition to cardiovascular disease.

Keywords: atherosclerosis, circulatory encephalopathy, ischemic heart disease, ischemia of legs of atherosclerotic genesis, oxidative stress, melatonin.

УДК: 618.-616.-093/-098

СОСТОЯНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ НОРМАЛЬНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

В.С. ОРЛОВА
Ю.И. НАБЕРЕЖНЕВ

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: valent.or@yandex.ru

Представлены результаты проведенных исследований, касающиеся критериев нормоценоза влагалища, основанных на объёме выделений, их кислотности, количественном и качественном составе микрофлоры, и механизмы регуляции, позволяющие правильно интерпретировать состояние дисбиоза.

Ключевые слова: дисбиоз влагалища; нормоциноз влагалища, репродуктивный возраст, лактобациллы, бактериальный вагиноз

В научной литературе понятие «микробиоценоз» в пределах конкретной экологической ниши организма человека рассматривается как динамическая экосистема, сложившаяся в ходе эволюции микрофлоры. Микробиоценоз влагалища соответственно сформирован находящейся в нем микрофлорой и вагинальной средой. Последняя представлена жидкостным (серозный транссудат, секрет цервикальных и бартолиновых желез) и клеточным компонентами (факторы гуморального и клеточного иммунитета, лейкоциты, микрофлора, а также десквамированные клетки многослойного плоского эпителия слизистой влагалища и шейки матки). Растворенные в этой среде микроэлементы и гликоген служат энергетическим субстратом для микроорганизмов, образуя вместе с продуктами их метаболизма слой гликокаликса, исполняющего роль буфера между микрофлорой и факторами агрессии внешней среды [1, 11, 13].

Гармоничное состояние вагинальной экосистемы в виде преобладания нормальной микрофлоры в этих условиях трактуется как «вагинальный нормоценоз». Его устойчивость обеспечивается скоординированным взаимодействием гормональной, нервной и иммунной систем. Нарушение функции в одной из систем, как правило, приводит к дисбалансу всего комплекса, что проявляется замещением нормальных микроорганизмов условно-патогенными и/или патогенными. Подобное состояние экосистемы принято считать «дисбиозом», который может проявляться несколькими клиническими вариантами [33, 37].

Результаты проведенных научных исследований позволили сформулировать критерии нормоценоза влагалища, основанные на объеме выделений, их кислотности, количественном и качественном составе микрофлоры. Объем вагинальных выделений, не вызывающий дискомфорта у женщин, составляет 2-3 мл; pH вагинальной среды колеблется в пределах 3,8-4,5. Микроскопически на фоне отсутствия лейкоцитарной реакции и преимущественного преобладания клеток поверхностных слоев многослойного эпителия влагалища среди микрофлоры доминируют лактобактерии. Общая микробная обсемененность влагалища здоровой женщины репродуктивного возраста достигает 10^8 - 10^9 КОЕ/мл. Во влагалище могут обитать до 400 видов бактерий и 150 видов вирусов. Учитывая выраженное многообразие, вагинальная микрофлора подразделяется на постоянную (облигатную, автохтонную, резидентную, индигенную), характеризующую вагинальный биотоп здоровой женщины, и транзиторную (аллохтонную), представленную случайно занесенными из окружающей среды условно-патогенными и/или патогенными микроорганизмами [9, 39].

Несмотря на строгую индивидуальность, постоянная микрофлора влагалища на 90-95% представлена лактобактериями, относящимися к микроанаэрофилам, уровень которых в 1 мл вагинального секрета достигает 10^7 - 10^9 КОЕ. У отдельно взятой здоровой женщины влагалище может быть колонизировано 1-4 видами из 18 существующих



штаммов *Lactobacillus*, хотя какой-либо постоянной характерной их комбинации до настоящего времени выделить не удалось. Наиболее распространенным представителем лактомикробиоты долгое время считался *Lactobacillus acidophilus*. Однако геномные исследования, проведенные в последнее десятилетие, опровергают это утверждение, указывая на доминирующую роль *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus jensenii*, которые обитают в вагинальной среде каждой третьей женщины. Несмотря на видовое многообразие, абсолютное большинство лактобактерий (96%) способны продуцировать перекись водорода (H_2O_2) и молочную кислоту – защитные факторы поддержания стабильности микробиоценоза влагалища. В настоящее время доказана низкая вирулентность, а следовательно, безопасность *Lactobacillus spp.* для здоровья человека. Однако в литературе описаны единичные случаи, в которых лактобациллы (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*) у женщин с вторичными иммунодефицитами могут вызывать локальные или генерализованные инфекционные заболевания в виде эндокардитов, менингитов, пневмонии и септицемии [4, 12, 14, 16, 17, 20, 27, 28].

Типичным представителем нормальной микрофлоры влагалища являются также бифидобактерии, относящиеся к строгим анаэробам. У здоровых женщин они высеиваются значительно реже, чем лактобациллы, не более чем в 12%, и их концентрация в 1 мл вагинального отделяемого варьирует от 10^3 до 10^7 КОЕ/мл исследуемого материала. Наиболее постоянными представителями бифидофлоры в вагинальной экосистеме считаются *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum*. Являясь активными кислотопродуцентами, они способны вырабатывать бактериоцины (антимикробные агенты), лизоцим и спирты, участвуя тем самым в поддержании стабильности вагинального микробиоценоза [2, 23].

К традиционным представителям нормальной микрофлоры влагалища относятся пептострептококки в концентрациях, не превышающих 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. В более высоких концентрациях их довольно часто обнаруживают при гнойно-септических заболеваниях органов малого таза и бактериальном вагинозе. В зависимости от штамма частота их выделения у здоровых женщин варьирует в широких пределах – от 32% (*P. prevotii*) до 80-88% (*P. asaccharoliticus*) [7].

Транзитные микроорганизмы, на долю которых приходится 3-5% микрофлоры, заселяющей вагинальный биотоп, представлены более чем 20 видами анаэробов. Среди них особое внимание уделяют *Gardnerella vaginalis*, вибрионам рода *Mobiluncus* и дрожжеподобным грибам *Candida spp.* как наиболее частым этиологическим факторам развития дисбиотических состояний. *Gardnerella vaginalis* – факультативные анаэробные грамотрицательные или грамвариабельные палочки. Их допустимая концентрация во влагалище составляет 10^6 КОЕ/мл. В более высоких титрах гарднереллы способны вызывать развитие дисбиоза влагалища за счет таких факторов патогенности, как муколитические ферменты и гемолизин, а также благодаря выраженной адгезивной активности на влагалищном эпителии. Вибрионы рода *Mobiluncus* выделяются не более чем у 5% здоровых женщин репродуктивного возраста до 10^4 КОЕ/мл, при дисбиотических состояниях частота его обнаружения повышается до 30-50% случаев. Высокая частота обнаружения гарднерелл и вибрионов рода *Mobiluncus* у сексуально активных женщин позволяет рассматривать эти микроорганизмы в качестве этиотропного агента бактериального вагиноза [3, 26, 38, 40].

Бактероиды, представляющие собой анаэробные грамотрицательные, неспорообразующие, полиморфные палочки, встречаются в вагинальном биотопе 36% здоровых женщин в количестве 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. В то же время у больных бактериальным вагинозом они выссеиваются почти в 3 раза чаще (в 97% случаев). Этому способствуют образуемые бактероидами ферменты агрессии: коллагеназа, нейроминидаза и гипариназа, которые вызывают деструкцию коллагеновых волокон, гликопротеинов и гепарина.

Дрожжеподобные грибы рода *Candidaspp.* могут присутствовать во влагалище здоровых женщин, особенно сексуально активных, в концентрациях до 10^4 КОЕ/мл. В каждом третьем случае обнаруживается *Candidaalbicans*. Под воздействием определенных факторов, в частности эстрогенов, специфические адгезины гриба и комплексные им рецепторы эпителиоцитов влагалища активируются, в результате чего дрожжеподобные грибы рода *Candidaspp.* проявляют свои патогенные свойства, вызывая дисбиоз. Чем ниже уровень рН вагинальной среды, тем больше его сродство к эпителию влагалища. Наиболее ярко этот процесс выражен у *Candidaalbicans*, в меньшей – у *Candida glabrata* [22, 25].

Механизмы, обеспечивающие постоянство экосистемы влагалища, включают адекватные гормональный фон и статус иммунной системы, рН вагинальной среды, адгезивную конкурентоспособность микроорганизмов, способность лактобактерий вырабатывать перекись водорода и антимикробные агенты [14, 29]. Гомоферментное брожение *Lactobacilluspp.* и метаболизм *Bifidobacteriumpp.* запускают процесс гликолиза с образованием молочной и пировиноградной кислот. Кроме того, эпителиальные клетки влагалища самостоятельно синтезируют молочную и жирные кислоты. Закисление вагинальной среды (рН – 3,8 – 4,5) обеспечивает оптимальные условия для жизнедеятельности лакто- и бифидобактерий, но губительные – для представителей транзитной микрофлоры [24, 30, 43].

В последние десятилетия установлено, что лактобактерии в процессе жизнедеятельности образуют высокоактивные производные кислорода, такие как перекись водорода и супероксиданионрадикал. Эти вещества вследствие пероксидации разрушают липопротеиды, входящие в состав клеточной стенки микроорганизмов. При этом повреждение самих лактобактерий предотвращается благодаря их способности синтезировать ферменты каталазу и супероксиддисмутазу, инактивирующие активные формы кислорода. Транзитные анаэробы не способны синтезировать указанные ферменты, в связи, с чем они абсолютно не переносят аэробные условия среды обитания и погибают. Поэтому низкая концентрация лактобацилл является фактором, предрасполагающим к развитию дисбиотических состояний. Клиническими исследованиями уточнено, что активные производные кислорода препятствуют вегетации этиотропных агентов исключительно бактериального вагиноза, не оказывая аналогичного воздействия на патогенную микрофлору и грибы [29].

Неоспоримую роль в поддержании постоянства вагинальной экосистемы (колониционной резистентности) отводят способности бактерий конкурировать за места обитания и продукты питания, посредством адгезии на эпителиоцитах влагалища. Выраженность адгезии лактофлоры зависит от рецепторной активности эпителия, пик которой приходится на период овуляции, а минимальное проявление – накануне менструации. Способность лактобацилл прикрепляться к эпителиальным клеткам с последующим размножением зависит от их видовых характеристик. В ряде исследований установлено, что не только целые жизнеспособные клетки лактобацилл, но даже отдельные фрагменты успешно конкурируют за участки прикрепления на эпителиоцитах влагалища, препятствуя тем самым прикреплению (адгезии) транзитной микрофлоры [8].

Важную роль также играют образуемые постоянными обитателями влагалища антимикробные агенты – бактериоцины. Наиболее активные бактериоцины продуцируются лактобактериями (*LactobacillusacidophilusLactobacillusfermentum*, *Lactobacillusplantarum*). Вырабатываемые ими лактоцины (лактоцидин, ацидолин и лактацин В) представляют собой вещества протеиновой структуры, способные адсорбироваться на специфических рецепторах неродственных бактерий и ингибировать их вегетацию. Активность бактериоцинов определяется рН вагинальной среды: кислая среда активизирует, щелочная – ингибирует антимикробное действие бактериоцинов [41].

Одним из ведущих механизмов, обеспечивающих колонизационную резистентность влагалища, являются гуморальные и клеточные звенья иммунитета, которые,



взаимодействуя друг с другом, образуют сложный многокомпонентный комплекс, активность которого определяется как антигенной стимуляцией, так и состоянием гормонального гомеостаза [6, 10]. Межклеточные и межсистемные взаимодействия в иммунном ответе осуществляются цитокинами – группой медиаторов белковой или гликопептидной структуры, вырабатываемых активированными иммунокомпетентными клетками. По структурным особенностям и биологическому действию все цитокины подразделяются на несколько самостоятельных групп: гемопозитины, интерфероны, цитокины ФНО-семейства, цитокины суперсемейства иммуноглобулинов, хемокины. Кроме того, среди них можно выделить провоспалительные медиаторы (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , интерферон- γ , моноцитарный хемотоксический протеин), отвечающие за развитие воспалительной реакции организма и их антагонисты (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор). Активность процессов, направленных на развитие защитной воспалительной реакции и ее подавление, в организме практически здорового человека находится в динамическом равновесии [5, 15, 18].

Патогенные или условно-патогенные микроорганизмы, попавшие во влагалище, взаимодействуя с основными иммунокомпетентными клетками (нейтрофилами и мононуклеарами), проходят антигенную идентификацию путем фагоцитоза. При этом из лизосом погибших иммунных клеток высвобождается значительное количество бактерицидных продуктов, среди которых наиболее широко известны дефезины, бактерицидный протеин, лизоцим, катепсин G и B, лактоферин и миелопероксидаза. Являясь бактериолитическими ферментами, они разрушают полисахариды клеточной стенки бактерий, вызывая их гибель. При обнаружении чужеродного антигена происходит активация иммунного комплекса в виде повышенного образования провоспалительного цитокина ИЛ-1. Сенсибилизированные им Т-лимфоциты и тучные клетки субэпителиального слоя слизистой влагалища синтезируют противовоспалительный цитокин ИЛ-4, который в условиях антигенной стимуляции активирует Th2-клетки. Этот тип Т-хелперов обеспечивает пролиферацию В-лимфоцитов с их последующей трансформацией в плазматические клетки, способные вырабатывать иммуноглобулины класса G, M, A. Среди них в репродуктивном тракте женщины благодаря своей высокой цитостатической активности особое место занимает IgA, который за счет секреторного компонента в субэпителиальном слое приобретает форму димера (sIgA), способного прикрепляться к эпителиоцитам влагалища и участвовать в защите нижнего отдела полового тракта. Другим цитокином, способным поддерживать дифференцировку В-лимфоцитов, является γ -интерферон, синтез которого производится Т-хелперами и Т-киллерами в ответ на антигенную стимуляцию в присутствии ИЛ-4 [19, 31].

В регуляции иммунного ответа принимают участие половые гормоны (эстрогены и прогестерон), хотя механизм их воздействия и точки приложения окончательно не уточнены. Установлено, что эффект влияния гормонов на компоненты иммунной системы обусловлен, в первую очередь, воздействием на макрофаги и лимфоциты и в зависимости от концентрации стероидов в крови он может иметь противоположную направленность. Следовательно, степень воздействия эстрогенов на иммунную систему определяется их дозой. Хотя влияние эстрогенов на макрофаги выражено незначительно, оно связано, прежде всего, с повышением фагоцитарной активности, но при этом ингибирует синтез ИЛ-1. В результате непосредственного воздействия эстрогенов на рецепторы лимфоцитов или опосредованного воздействия на них через нейроэндокринные и костные ткани продукция лимфоцитов замедляется, что сопровождается снижением активности В-лимфопоэза.

Нарушения баланса концентрации эстрогенов в крови сопровождаются изменениями нормальной иммунологической реактивности. В высоких концентрациях они блокируют развитие Т-лимфоцитов в вилочковой железе, угнетают образование Т-цитотоксинов, но активируют Т-хелперы. Под воздействием последних активируется созревание В-лимфоцитов, и, следовательно, в ответ на антигенную стимуляцию увеличивается продукция антител. В то же время, по данным P.W. Kinkadeetal. (2000), гипе-

рострогенемия сопровождается блокированием дифференциации лимфоцитов в костном мозге, что вызывает снижение продукции новых В-лимфоцитов. Низкие дозы эстрогенов обеспечивают иммуномодулирующее действие, которое реализуется в виде повышенного образования популяций Т-лимфоцитов (CD₈₊, CD₃₊, CD₅₊), В-лимфоцитов и естественных киллеров. Помимо системного воздействия эстрогены оказывают влияние на состояние локального иммунитета в цервикальном канале и во влагалище. Благодаря образованию на клетках влагалищных эпителиоцитов рецепторов, в слое гликокаликса повышается концентрация IgM и IgA путем их транспорта через эпителий слизистой полового тракта. Увеличивая толщину вагинального эпителия, эстрогены способствуют повышенному образованию не только муцинов, но и некоторых компонентов комплементарной системы [32, 35, 36].

Влияние прогестерона на иммунитет реализуется опосредованно через глюкокортикоидные рецепторы, поскольку на макрофагах и лимфоцитах классические прогестероновые рецепторы отсутствуют. Поэтому эффект воздействия прогестерона подобен глюкокортикоидам и проявляется повышенным синтезом макрофагами ИЛ-1 и фактора некроза опухоли, но снижением образования и активности Т-лимфоцитов. В последние годы стало известно, что действие прогестерона на гуморальное звено иммунитета проявляется стимуляцией реакции переключения Th-1 на Th-2 и увеличением синтеза ИЛ-4, ИЛ-5. Эти изменения обеспечивают усиление дифференцировки В-лимфоцитов, что повышает активность В-клеточного звена иммунитета и образование иммуноглобулинов всех классов [42].

Таким образом, микробиоценоз влагалища является сложной динамической системой, в которой совокупность микроорганизмов находится в различных взаимоотношениях как между собой, так и с макроорганизмом. Качественное и количественное их равновесие определяется эндо – и экзогенными факторами. Критерием нормоценоза биотопа влагалища до последних лет считалось доминирование лактобактерий. Однако результаты генномолекулярных исследований показывают, что отсутствие *Lactobacilluspp.* не всегда сопровождается развитием дисбиоза, так как в поддержании состояния нормоценоза помимо них активно участвуют компоненты иммунной системы и гормональный гомеостаз. Сдвиги в гормональном гомеостазе сопровождаются дисбалансом иммунологической реактивности организма. Эстрогены угнетают клеточный иммунитет, прогестерон пропорционально времени действия и концентрации активизирует естественные киллеры. Кроме того, процесс дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов (Th-1 и Th-2) обеспечивается не только соотношением важнейших регуляторных цитокинов (ИЛ-1, γ -интерферон, ИЛ-10), но и уровнем прогестерона.

Литература

1. Анкирская, А. С. Бактериальный вагиноз / А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2005. – №3. – С. 10-13.
2. Блинкова, Л. П. Бактериоцины: критерии, классификация, свойства, методы выявления / Л. П. Блинкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – №3. – С. 109-113.
3. Бухарин, О.В. Межбактериальные взаимодействия / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвятцов, Л. М. Хуснутдинова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – №4. – С. 3-8.
4. Глушанова, Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – №. – С. 50-58.
5. Долгушин И.И. Провоспалительные цитокины цервикального секрета и сыворотки крови у женщин с генитальной инфекцией / И.И. Долгушин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №4. – С. 43-46.
6. Зорина, В.В. Модуляция клеток иммунной системы лактобактериями / В. В. Зорина, Т. Н. Николаева, В. М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №6. – С. 57-60.



7. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста / В. М. Коршунов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – №4. – С. 74-78.
8. Кира, Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира. – СПб.: Нева-Люкс, 2001. – 364 с.
9. Микробная экология влагалища / Н. Н. Володин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2002. – №6. – С. 91-99.
10. Николаева, В. В. Роль цитокинов в модуляции иммунореактивности организма бактериями рода *Lactobacillus* / В. В. Николаева, Т. Н. Зорина, В. М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №6. – С. 101-106.
11. Сидорова, И. С., Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. А. Воробьев, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология. – 2005. – №2. – С. 7-9.
12. Черкасов, С.В. Роль биологических свойств вагинальных лактобацилл в процессах колонизации / С. В. Черкасов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – №4. – С. 61-64.
13. A novel bacterial mucinase, glycosulfatase, is associated with bacterial vaginosis / A. M. Robertson [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol.43, №11. – P. 5504-5508.
14. Antonio, M. A. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species / M. A. Antonio, S. E. Hawes, S. L. Hillier // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol.180, №6. – P.1950-1956.
15. Cauci, S. Vaginal Immunity in Bacterial Vaginosis / S. Cauci // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2004. – Vol.6, №6. – P.450-456.
16. Characterization of microbial communities found in the human vagina by analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms of 16S rRNA genes / M. J. L. Coolen [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2005. – Vol. 71, №12. – P. 8729-8737.
17. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods / X. Zhou [et al.] // Microbiol. – 2004. – Vol.50, №8. – P.2565-2573.
18. Correlation between levels of selected cytokines in cervico-vaginal fluid of women with abnormal vaginal bacterial flora / M. Wasiela [et al.] // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2005. – Vol.57, №3. – P.327-333.
19. Correlation of local interleukin-1 β levels with specific IgA response against *Gardnerella vaginalis* cytolysin in women with bacterial vaginosis / S. Cauci [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. – 47, № 5. – P. 257-264.
20. Cross, M. L. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens / M. L. Cross // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2002. – Vol.34, №4. – P. 45-253.
21. Defense factors of vaginal lactobacilli / A. Aroutcheva [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.185, №2. – P. 375-294.
22. Demirezen, S. Bacterial vaginitis: general overview / S. Demirezen // Mikrobiol. Bul. – 2003. – Vol.37, №1. – P. 99-104.
23. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection / C. R. Wira [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. – 2005. – Vol.53, № 2. – P. 65-76.
24. Faro, S. Bacterial vaginitis / S. Faro // Clin. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol.34, № 3. – P.582-586.
25. Fidel, P. L. Vaginal candidiasis: Review and role of local mucosal immunity / P. L. Fidel // AIDS Patient. Care STDS. – 1998. – Vol.12, №5. – P. 359-366.
26. *Gardnerella vaginalis* isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems / A. A. Aroutcheva [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol.33, №7. – P.1022-1029.
27. Hydrogen peroxide produced by *Lactobacillus* species as a regulatory molecule for vaginal microflora / M. Strus [et al.] // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2004. – Vol. – 56, №1. – P.67-77.
28. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections / S. E. Hawes [et al.] // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol.174, №5. – P.1058-1063.
29. Hydrogen peroxide producing lactobacilli in women with vaginal infections / V. D. Mijac [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol.129, № 1. – P. 69-76.
30. Inhibitory activity of vaginal *Lactobacillus* bacteria on yeasts causing vulvovaginal candidiasis / M. Strus [et al.] // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2005. – Vol.57, №1. – P.7-17.
31. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions / C. R. Wira [et al.] // Immunol. Rev. – 2005 – Vol.206. – P. 306-335.

32. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1b and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women / S. Cauci [et al.] // *Molecular. Human. Reproduction*. – 2003. – Vol.9, №1. – P.53-58.
33. Karagozov, I. Vaginal ecosystem/ I. Karagozov, E. Shopova, P.Andreeva // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2004.-Vol.43.-P.34-43.
34. Larsen, B. Understanding the bacterial flora of the female genital tract / B. Larsen, G. R. Monif // *Clin. Infect. Dis.*-2001.-№32, №4.-P.69-77.
35. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora / S. R. Hedgeat [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol.193, №4. – P. 556-562.
36. Lutton, B. Evolution of reproductive-immune interactions / B. Lutton, I. Callard // *Integr. Comp. Biol.*-2006.-Vol.46, №6.-P.1060-1071.
37. Mardh, P. A. The vaginal ecosystem / P.A. Mardh // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol.165, №4 (Pt.2). – P. 1163-1168.
38. Microbes on the human vaginal epithelium / R. W. Hyman [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. US.*-2005.-Vol.102, №22.-P.7952-7957.
39. Microbial flora of the vagina / A. Mehta [et al.]// *Microecology and Therapy*. – 1995. – №23. – P. 1-7.
40. Molecular Identification of Bacteria Associated with Bacterial Vaginosis / D. N. Fredricks [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.353, № 18. – P. 1899-1911.
41. Pudney, J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone / J. Pudney, A. J. Quayle, D. J. Anderson // *Biol. Reprod.* – 2005. – Vol.73, №6. – P.1253-1263.
42. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract / J. V. Fahey [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 1439-1446.
43. Shopova, E. Lactobacillus spp. as part of the normal microflora and as pathogens in humans / E.Shopova // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. – 2001. – Vol. 42, № 2. – P. 22-27.

CONDITION AND REGULATION OF NORMAL MICROBIocenosis OF THE VAGINAL

V.S. ORLOVA
YU.I. NABEREZHNEV

*Belgorod National
Research University*

e-mail: valent.or@yandex.ru

The paper presents the results of recent studies determining the criteria for vaginal normocenosis, which are based on the of vaginal discharge, its acidity, the qualitative composition of the microflora, and the mechanism of regulation, which makes it possible to correctly interpret the state of dysbiosis

Key words: vaginal dysbiosis; vaginal normocenosis, reproductive age, lactobacillus, bacterial vaginosis.



УДК 618.3-06.616.441

МЕТОДЫ СКАНИРУЮЩЕЙ МИКРОСКОПИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРЫ МАТКИ И ПЛАЦЕНТЫ

Е.А.МАЛЮТИНА¹
Т.В.ПАВЛОВА¹
В.А.ПЕТРУХИН²

*¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

*²I акушерская клиника
Московского областного
научно-исследовательского
института акушерства
и гинекологии*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Применение как электронной, так и атомносиловой сканирующей микроскопии делает возможным использовать более широкие морфометрические характеристики. Современные подходы предполагают использовать не только фиксированный, но и нативный материал, что не только приближает его к живому объекту, но и открывает возможности для экспресс-диагностики. Применение макро- и микроэлементного анализа позволяет изучить биохимические параметры структуры тканей матки и плаценты для дополнительной диагностики и разработки способов лечения.

Ключевые слова: плацента, гипотиреоз, сканирующая микроскопия.

Изучение последа в норме и при патологии у матери имеет значительную историю [1, 2, 3, 4, 5]. Однако ряд нерешенных вопросов диктует необходимость изучения данной системы с позиций применения новых, инновационных методов исследования [6, 7]. В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение маточно-плацентарных взаимодействий при патологии щитовидной железы с применением сканирующей микроскопии.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили плаценты женщин с патологией щитовидной железы (ЩЗ) – гипотиреозом (30). 20 плацент женщин без гипотиреоза составили контрольную группу. Во время операции кесарево сечение проводился забор материала для световой, зондовой и электронной микроскопии. Образцы просматривали и фотографировали в световом микроскопе «ТОРИС-Т» СЕТИ (Нидерланды). Для ультрамикроскопического исследования образцы фиксировали в фиксаторе на основе глутаральдегида. Помимо этого, пробы изучали на нефиксированном материале. Материал просматривали под растровым микроскопом «FE1 Quanta 200 3D» (Нидерланды-Чехия). В 5 точках ворсинчатого дерева определяли следующие макро- и микроэлементы (углерод, азот, кислород, натрий, магний, фосфор, сера, калий, кальций, фтор, кремний, хлор).

Для зондовой сканирующей микроскопии после предварительного просмотра срезов в световой микроскоп выбирали необходимые парафиновые блоки. После целового просмотра проводили съемку и морфометрический анализ. Помимо этого, изучали объекты, не залитые в парафин и нефиксированные. Атомносиловая микроскопия проведена в режимах постоянного или прерывистого контактов на приборе «Ntegra-Aura» (Компания НТ-МДТ, г. Зеленоград, Россия) с использованием коммерческих Si или SiN кантилеверов (NSG01, NT-MDT, Россия) в условиях атмосферы и низкого вакуума. В качестве подложек использовали слюду (мусковит) или высокоориентированный пиролитический графит (пирографит) для исследования поверхности свежего скола. Обработку и построение АСМ-изображений проводили при помощи программного обеспечения «NOVA» (НТ-МДТ, Россия) и «ImageAnalysis» (НТ-МДТ, Россия).

Результаты исследования. Масса плаценты при гипотиреозе со стандартным лечением составляла $410,31 \pm 45$ г. ($520 \pm 50,0$ г. в контрольной группе). Форма пла-

цент была преимущественно овальная. Площадь, занятая инфарктами, кавернами, занимала до 6-7%. Инфаркты наблюдались в 60% плацент.

Сосуды пуповины в группе были несколько расширены. С помощью атомносиловой микроскопии выявлены изменения микрорельефа эндотелия с образованием выростов плазмолеммы клеток (рис. 1). Размеры эндотелиоцитов составляли от 0,2 до 0,8 μm . Обнаружена сложная система связей между клетками, что характерно как для контрольной группы, так и для плацент женщин с гипотиреозом. При этом размер складок увеличивался и они плотно прилегали друг к другу (рис. 1). Здесь была также выявлена адгезия форменных элементов крови и отложение фибрина. Встречались также участки, в которых ядра клеток эндотелия более, чем в контрольной группе, выступали в просвет сосуда. В 86% плацент в пуповине выявлен стаз, сладж-феномен и тромбоз (рис.1).

При изучении ворсинчатого дерева было показано, что изменения наблюдались во всех его структурных компонентах. При гипотиреозе увеличивалось содержание промежуточных и, наоборот, уменьшалось число терминальных ворсин. Ткань стволых ворсин – склерозирована. Стволовые ворсины поэтому имели внутри незначительный перепад рельефа $-1,4 \pm 0,4 \mu\text{m}$, что хорошо видно при помощи атомносиловой микроскопии. Просвет большинства сосудов был сужен по всей длине и составлял по глубине $1,2 \pm 0,4 \mu\text{m}$. Часто стволовые ворсины были связаны между собой фибрином. Стенки сосудов утолщены и склерозированы, а просвет сужен, что хорошо видно при помощи сканирующей микроскопии. Эндотелиоциты атрофированы. Часть сосудов – ишемична. В 18% сосудов наблюдались тромбы. В других были выявлены эритроциты. Поверхность эндотелия по люминарному краю сглажена. Число складок уменьшено. Расстояние между ними от 1,4 до 2,9 μm (в контрольной группе: $1,3 \pm 0,2 \mu\text{m}$). В отдельных участках определялись фокусы некроза. Именно здесь, чаще всего, и формировались тромбы.

Длина промежуточных ворсин, лишенных терминального отдела, в группе с гипотиреозом составляла $850 \pm 50 \mu\text{m}$ (300 ± 30 в контрольной группе). Перепад рельефа в них еще меньше и составлял $0,8 \pm 0,2 \mu\text{m}$, что достоверно не отличалось от контрольной группы ($0,7 \pm 0,2$).

Терминальные ворсины в части котиледонов – ишемичны, а в других – полнокровны. Содержание полнокровных ворсин невелико ($22, 5 \pm 0,7\%$). Возрастало число фибриноидноизмененных, склерозированных и отечных ворсин. Наблюдалась десквамация синцитиоцитотрофобласта. Перепад рельефа в них составлял ($3,2 \pm 1,6$) $2,6 \pm 0,7$ за счет капилляров.

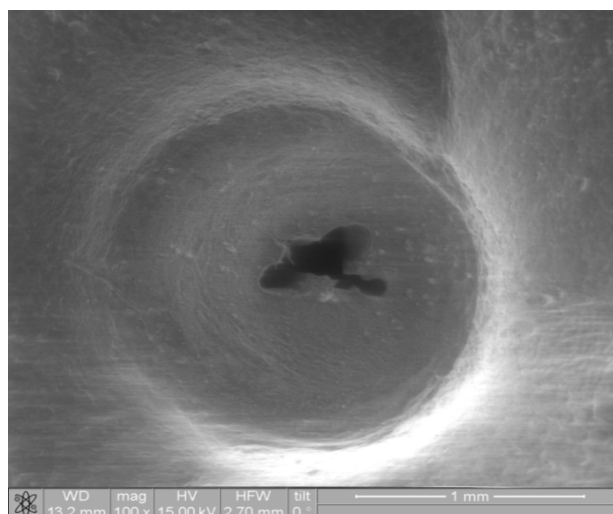


Рис. 1 А. Фрагмент пуповины женщины с гипотиреозом А. РЭМ. Ув 100. Трехмерная гистограмма получена при помощи зондовой сканирующей микроскопии.
Атомносиловая лаборатория

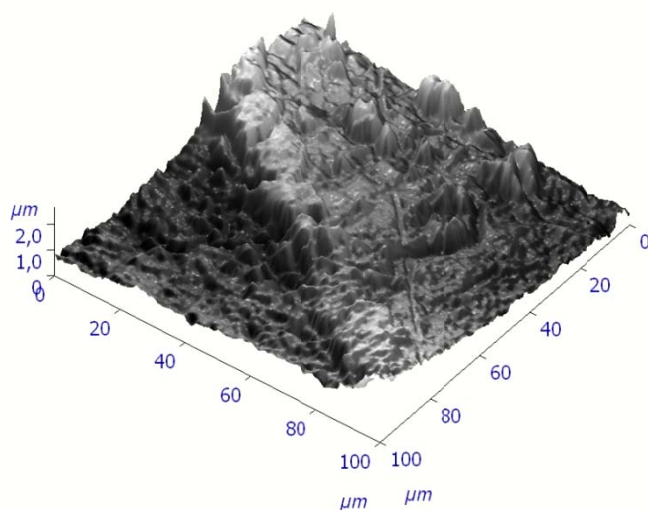


Рис. 1 Б. Фрагмент пуповины женщины с гипотиреозом А. РЭМ. Ув 100. Трехмерная гистограмма получена при помощи зондовой сканирующей микроскопии. Атомносиловая лаборатория

При изучении микроэлементного состава ворсинчатого дерева, полученного при помощи сканирующей электронной микроскопии, нами было показано, что при гипотиреозе в плаценте наблюдалось уменьшение содержания кислорода, натрия, магния, фосфора, калия, кальция, железа (табл. 1).

При изучении миометрия нами было показано увеличение размеров миоцитов во всех группах, характерное для беременности. Особое внимание нами здесь было уделено исследованию сосудистого русла (рис. 2). Так, при описании миометрия женщин при гипотиреозе было видно, что сосуды расширены в большей степени, чем в контрольной группе. Клетки крови наблюдались преимущественно вблизи люминарного края эндотелия. Характерными для данной группы были: стаз, сладж и тромбоз, диапедезные кровоизлияния.

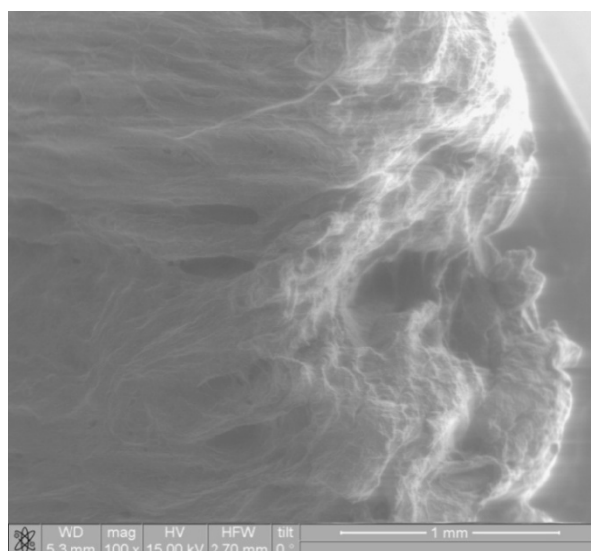


Рис. 2 А. Фрагменты матки женщины с гипотиреозом у матери, полученные при операции кесарево сечения. Фрагментарное расширение сосудов по всей длине миометрия А. РЭМ. Ув.100. Рис. б. Трехмерная гистограмма получена при помощи зондовой сканирующей микроскопии

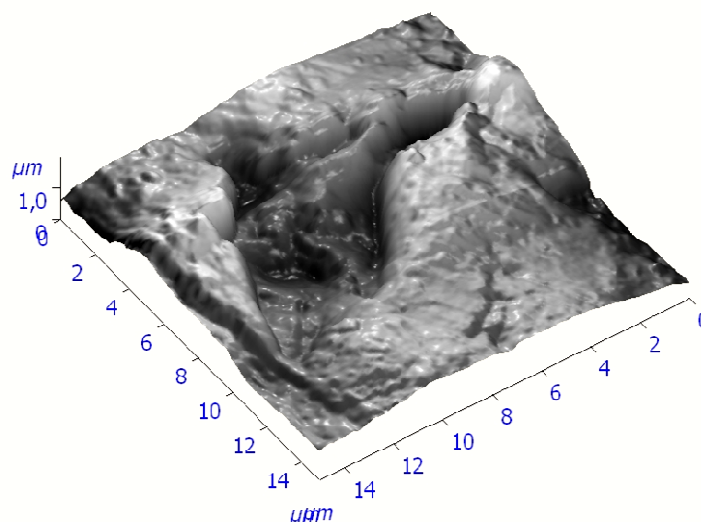


Рис. 2 Б. Фрагменты матки женщины с гипотиреозом у матери, полученные при операции кесарево сечение. Фрагментарное расширение сосудов по всей длине миометрия А. РЭМ. Ув.100. Рис. б. Трехмерная гистограмма получена при помощи зондовой сканирующей микроскопии

Складчатость эндотелия нарушена, при этом поверхность по люминарному краю была ровной. Наблюдались участки с альтеративными процессами (рис. 2). Протяженность сосудов на гистограммах составляла $1,8 \pm 0,4 \mu\text{m}$. Эритроциты чаще были в виде сферы. Часть из них (10-12%) – с нарушенной формой.

Таблица 1

Макро- и микроэлементный состав ворсинчато дерева при гипотиреозе

	Контрольная группа	Гипотиреоз
C	65,6±2,25	73,34±3,02
N	9,67±1,01	9,21±0,65
O	23,29±1,41	16,86±1,05*
Na	0,16±0,02	0,09±0,05*
Mg	0,09±0,02	0,05±0,01*
P	0,55±0,05	0,24±0,02*
S	0,47±0,05	0,28±0,04*
K	0,20±0,01	0,07±0,01*
Ca	0,63±0,05	0,21±0,04*
F	0,10±0,03	0,02±0,01*
Si	0,07±0,02	0,03±0,01*
Cl	0,13±0,04	0,05±0,01*

* $p < 0,05$ по отношению с контрольной группой

Современные методы предполагают использовать не только фиксированный, но и нативный материал, что не только приближает его к живому объекту, но и открывает возможности для экспресс-диагностики. Применение макро- и микроэлементного анализа позволяет изучить биохимические параметры структуры тканей матки и плаценты для дополнительной диагностики и разработки способов лечения.

Литература

1. Павлова, Т.В. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы/ Т.В. Павлова, Д.А. Лапенко / под ред. Т.В. Павловой – Белгород, 2004. – С. 87-113.



2. Павлова, Т.В. Влияние региональных факторов Белгородской области на формирование здоровья населения / Т.В. Павлова [и др.] // Региональные гигиенические проблемы и стратегия охраны здоровья населения. Научные труды Федерального научного центра гигиены Ф.Ф. Эрисмана. – Вып. 10. – М., 2004. – С. 145-147.
3. Павлова, Т.В. Особенности системы мать-плацента-плод при эндокринопатиях / Т.В. Павлова [и др.] // Научные ведомости БелГУ. – 2004. – № 1 (18). – С. 122-125.
4. Павлова, Т.В. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать-плацента-плод / Т.В. Павлова [и др.] // Архив патологии. – 2006. – Т.68., №4. – С. 22-24
5. Павлова, Т.В. Морфология плаценты при беременности на фоне железодефицитной анемии / Т.В. Павлова [и др.] // Архив патологии. – 2007. – Т.69. – №2. – С. 31-32.

METHODS SCANNING MICROSCOPY IN RESEARCH STRUCTURE OF UTERUS AND PLACENTA

E.S. MALUTINA¹
T.V. PAVLOVA¹
V.A. PETRUKHIN²

*¹Belgorod National
Research University*

*²I obstetric clinic
of the Moscow Regional
Scientific Research Institute
of Obstetrics and Gynecology*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

The application of electron and atomic force scanning microscopy makes possible to use wider morphometric characteristics. Modern methods allow us to use not only fixed but the native material as well, what makes it closer to the living object and open to us the possibility of express diagnostics. The application of macro- and microelement analysis allows us to research biochemical parameters of tissue structure of uterus and placenta for complementary diagnostics and development of treatments.

Keywords: placenta, hypothyroidism, scanning microscopy.

УДК618.177-089.888.11

ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Т.В. ПАВЛОВА¹
В.А. ПЕТРУХИН²
С.А. СТРУКОВА³
А.В. НЕСТЕРОВ¹

*¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

*²I акушерская клиника
Московского областного
научно-исследовательского
института акушерства
и гинекологии*

*³Перинатальный Центр
Белгородской областной
клинической больницы
Св. Иоасафа, отделение
патологии беременных*

e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

Выявлено, что при экстракорпоральном оплодотворении у женщин в матке наблюдается полнокровие сосудов с очаговыми, преимущественно диапедезными кровоизлияниями. При изучении плаценты наблюдается картина плацентарной недостаточности с преимущественным нарушением кровообращения с гиперкоагуляцией, склерозом и альтеративными процессами, что должно стать основой для коррекции состояния плаценты с целью сохранения жизнедеятельности плода.

Ключевые слова: плацента, матка, экстракорпоральное оплодотворение

Согласно данным эпидемиологических исследований в различных регионах России, бесплодие составляет от 8 до 17.8 % и имеет тенденцию к дальнейшему росту [1, 2, 4]. В стандартизированной программе ВОЗ (1997 г.) по обследованию и лечению бесплодных супружеских пар выделяют 21 фактор женского и 19 факторов мужского бесплодия.

В последние годы с целью лечения бесплодия все более широко применяется метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). Учитывая достижения в этой сфере, возможность различных модификаций метода, включая интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ), программы с применением донорских ооцитов, во многих странах отмечается тенденция к росту частоты наступления беременности при использовании методов вспомогательной репродукции [2, 3, 6, 7].

В настоящее время для оценки эффективности метода ЭКО и ПЭ все чаще используется показатель рождения живых детей, выписанных из родильного дома после лечения бесплодия (take home baby). Этот показатель обычно не превышает 6-19% из расчета на ПЭ и 56-78% – на число клинически наступивших беременностей [6]. Согласно данным литературы у женщин после ЭКО и ПЭ отмечается высокий процент перинатальных потерь и заболеваемости новорожденных. Учитывая особую ценность здоровья детей, родившихся после столь непросто наступившей беременности (нередко у немолодых женщин, отягощенных как генитальными, так и соматическими заболеваниями), разрабатывается тактика ведения беременности и родов, направленная на улучшение показателей перинатальных исходов. Особенности течения беременности



после применения репродуктивных вспомогательных методов, обусловлены, с одной стороны, этиологическими факторами бесплодия, а с другой – использованием гормонотерапии в программе стимуляции суперовуляции.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей маточно-плацентрного кровообращения у женщин с благоприятным исходом ЭКО.

Материал и методы исследования. Проведены клиническое обследование, анализ течения беременности, родов, оценка перинатальной заболеваемости у 120 женщин, у которых беременность, наступившая в результате ЭКО и ПЭ, завершилась родами в Перинатальном Центре ОКБ г. Белгорода в 2008-2010 гг. Для морфологического изучения брали образцы плаценты. Помимо этого, при операции кесарева сечения – фрагменты миометрия и эндометрия. Для изучения лимфатической системы – фрагмент кож и с подкожной жировой клетчаткой.

Для гистологического исследования материал заключался в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Образцы просматривали и фотографировали в световом микроскопе «ТОРИС-Т» СЕТИ. Для сканирующей микроскопии пробы фиксировали в стандартном глутаральдегидовом фиксаторе и затем просматривали в растровом микроскопе FE-1 Quata 200 3D.

Результаты исследования. В результате анализа полученного материала установлено, что основными показаниями к проведению ЭКО было трубно-перитонеальное бесплодие – 62.5%, эндокринное бесплодие – 4%, смешанное – 16.7%, неясного генеза – 4%, мужской фактор бесплодия отмечен в 12,5%. Чаще всего к ЭКО прибегали женщины в возрасте 25-29 лет (33,3%) и 30-34 года (33,3%), пациентки в возрасте 35-39 лет составили – 25%. 40 лет и старше – 8,3 %. Продолжительность бесплодия до 5 лет составила 29.2%, 5-10 лет – 50%, свыше 10 лет – 20.8%.

В процессе наблюдения угрозу прерывания беременности в I и II триместре наблюдали у 45,8% беременных, а в III – 33,3%. По данным УЗИ при I и II скринингах патологических изменений не было выявлено в большинстве случаев (75%), в отдельных случаях определялись структурные изменения плаценты и ее утолщение. По данным III скрининга УЗИ структурные изменения плаценты отмечены в 45,8%, утолщение плаценты – 16,6%, многоводие наблюдалось в 16,6% случаев. Накануне родов при доплерометрии умеренные изменения показателей кровотока в фетоплацентарной системе (I A стадия гемодинамических нарушений) были у 20,8% беременных, выраженных нарушений не было. При кардиотокографии плодов накануне родов патологических изменений не было у 75% беременных.

У 87.5% беременных произведено кесарево сечение, показаниями к которому явились сочетание бесплодия и ЭКО, центральное предлежание плаценты, кровотечение. Пациенток с одноплодной беременностью было 83,3%.

Среди детей доношенные составляли 86.2%. С оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов родилось 69% детей, 6-7 баллов – 27.6%. По массе новорожденные распределились следующим образом: наибольшее количество (51.7%) были от 3 до 4 кг, 27.6% детей массой от 2.5 до 3 кг, от 2 до 2,5 кг – 17.2%.

При изучении лимфатических сосудов нами было показано, что они хорошо определяются с помощью сканирующей микроскопии. Лимфатические сосуды извилистые, неравномерные в диаметре (от 2 до 15 μm), заполнены лимфой и единичными лимфоцитами (рис.1 А, Б).

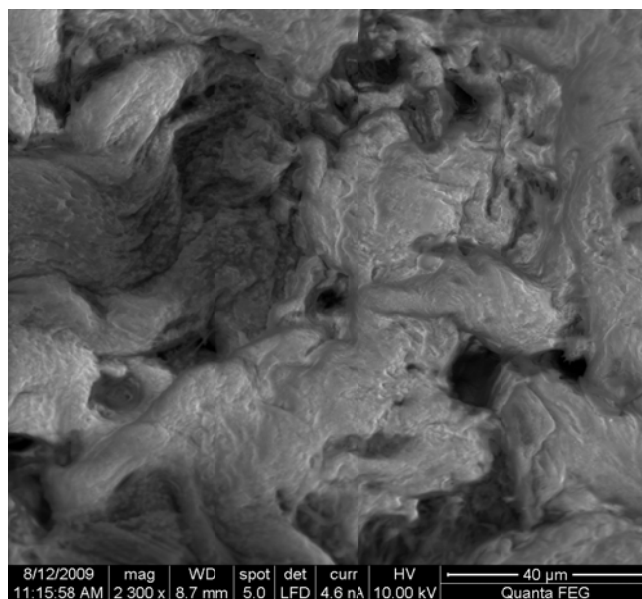


Рис. 3 А. Фрагмент биопсии кожи с подкожной жировой клетчаткой, полученной при операции кесарево сечение у женщины с ЭКО при неосложненном течении беременности и родов. Ткань не изменена. Лимфатические сосуды извилистые, несколько расширенные, заполнены лимфой и единичными лимфоцитами. РЭМ. Ув.х2300

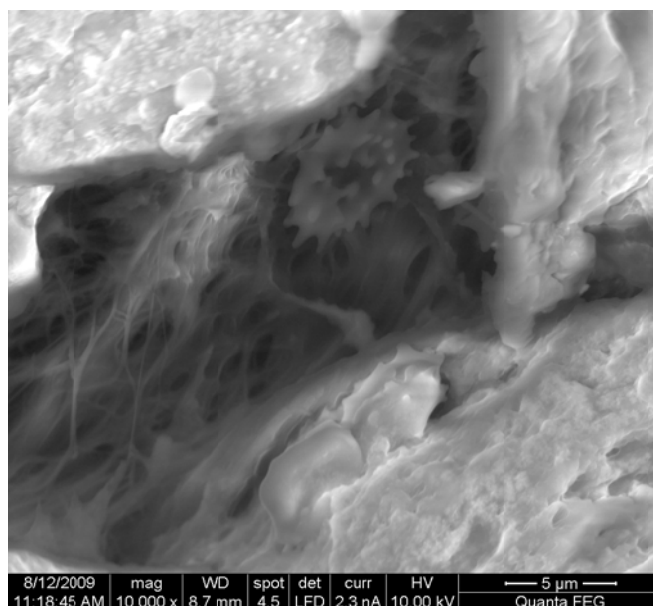


Рис. 3 Б. РЭМ. Фрагмент рис. 1А.Ув.х10000

При изучении эндометрия нами было показано, что от сосудистого слоя миометрия к эндометрию отходят артерии двух типов. Одни из них, приближаясь к эндометрию, спирально закручивались, что хорошо было видно при помощи сканирующей микроскопии (рис. 2).

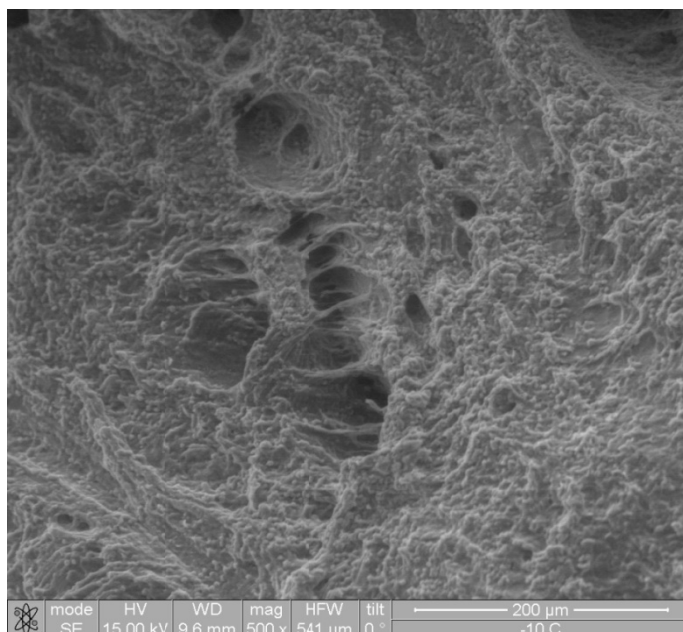


Рис. 2. Фрагменты биопсии матки, полученной при операции кесарево сечение у женщины с ЭКО при неосложненном течении беременности и родов. Эндометрий полнокровный. Строение сосудов не нарушено. РЭМ. Ув.х500

Затем они, незначительно ветвясь, проходили через эндометрий к поверхностной части; здесь они заканчивались резервуароподобными структурами артериол, которые снабжали капилляры этой части эндометрия. Следует отметить при ЭКО хорошую сохранность сосудов. Обращает на себя внимание ярко выраженное полнокровие сосудов (рис. 2 Б). Артерии второго типа шли от сосудистого слоя прямо, не изгибаясь и снабжая более глубокие слои эндометрия.

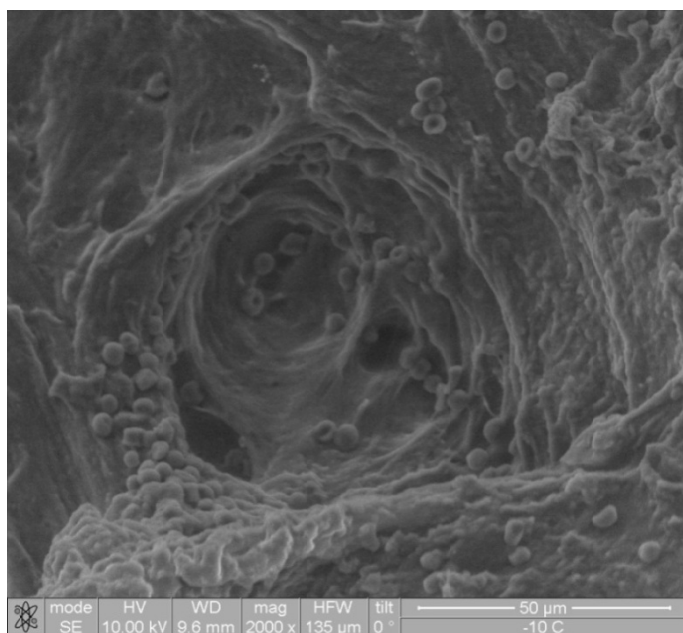


Рис. 2 Б. Фрагмент рис. 2 А РЭМ

Строение мышц миометрия не нарушено. Большинство сосудов полнокровно, со стазом эритроцитов и диапедезными кровоизлияниями. Однако фрагментарно обнаружено нарушение целостности стенок сосудов. Помимо этого, наблюдаются и крупные зияющие, практически лишенные эритроцитов, сосуды.

Если в матке мы практически не выявляли изменений, то в плаценте картина значительно менялась. Так, в материнской поверхности видно значительное увеличение в околососудистом пространстве наличия склероза и фибриноидного некроза. Сосуды полнокровны, с участками периваскулярных кровоизлияний. Для плацент характерно наличие инфарктов, афункциональных зон. В межворсинчатом пространстве наблюдались участки с тромбозом (рис. 3 А).

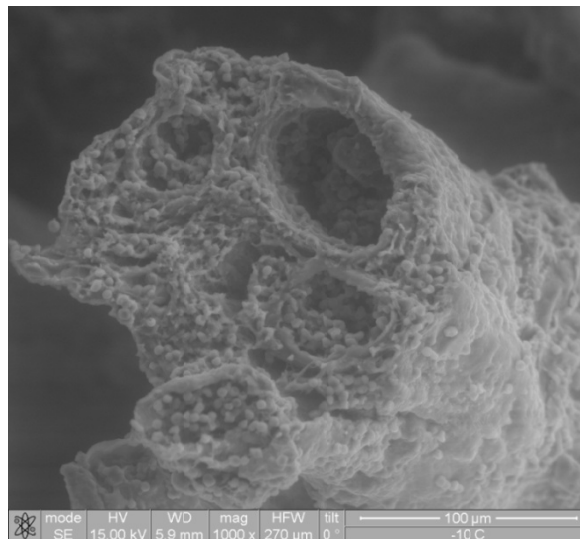


Рис. 3 А. Фрагменты плаценты, полученной при операции кесарево сечение у женщины с ЭКО при неосложненном течении беременности и родов. Ворсинчатое дерево хорошо выращено, с синцитиальными узелками и полнокровными сосудами. Строма ворсин и эндотелиоциты – склерозированы. РЭМ. Ув.х1000

Состояние сосудов неоднозначно: выявлен как их склероз, так и нарушение кровообращения в виде полнокровия, стаза, тромбоза (рис. 3 Б).

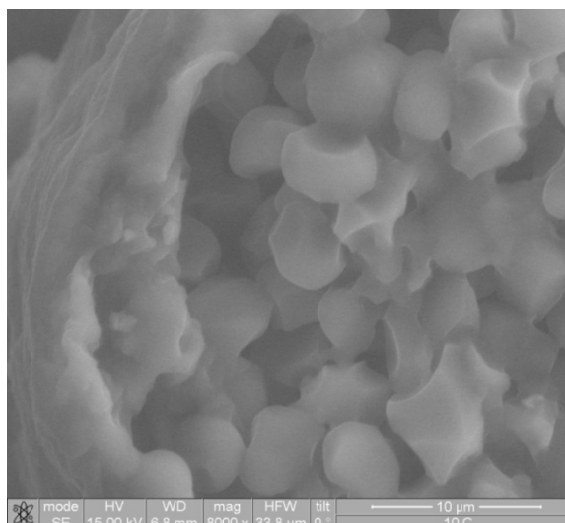


Рис. 3 Б. Фрагменты плаценты, полученной при операции кесарево сечение у женщины с ЭКО при неосложненном течении беременности и родов. Ворсинчатое дерево хорошо выращено, с синцитиальными узелками и полнокровными сосудами. Часть эритроцитов значительно изменили свою форму. РЭМ. Ув.х8000



Эритроциты в сосудах приобретали неправильную форму, что нарушало трансплацентарный обмен. Значительную долю ворсинчатого русла занимают промежуточные ворсины, что снижает полезную площадь обмена между материнским и плодовым кровотоком.

Для терминальных ворсин характерно полнокровие, кровоизлияние, стаз и тромбоз. Следует отметить, что на их поверхности наблюдались хорошо выраженные выросты. Строение микроворсинок не нарушено. Однако в паренхиме ворсин выявлены склеротические изменения. Среди ядер синцитиоцитотрофобласта выявлены как неизмененные, так и с кариопикнозом и кариорексисом.

Таким образом, нами было показано, что при изучении матки женщин с ЭКО выявлено полнокровие сосудов с очаговыми, преимущественно диапедезными кровоизлияниями. При изучении плаценты наблюдается картина плацентарной недостаточности с преимущественным нарушением кровообращения с гиперкоагуляцией, склерозом и альтеративными процессами, что должно стать основой для коррекции состояния плаценты с целью сохранения жизнедеятельности плода.

Литература

1. Агаджанова, А.А. Ведение беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным иммунологическими нарушениями / А.А. Агаджанова [и др.] // Гинекология. – Т.8., №5-6. – С.32-35.
2. Алиева, К.Г. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К.Г. Алиева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – С.29-43.
3. Ероян, Л.Х. Перинатальные исходы у пациенток после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов/Л.Х. Ероян, Р.А. Керцер, К.В. Краснопольская // Акушерство и гинекология. – 2003. – С.60-61.
4. Калугина, А.С. Беременность и роды после переноса криоконсервированных эмбрионов: течение, перинатальные исходы, период новорожденности / А.С. Калугина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – №1. – С.21-24.
5. Павлова, Т.В. Особенности течения беременности и родов при экстракорпоральном оплодотворении с одноплодной беременностью/Т.В. Павлова, В.А. Петрухин, С.А. Струкова // Научные ведомости НИУ «БелГУ». – 2011. – №4(99). – С.185-189.
6. Радзинский, В.Е. Бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение в свете колтраверсий (по данным 7 всемирного конгресса "Противоречия в акушерстве, гинекологии и фертильности"/ В.Е. Радзинский, Н.Л. Алиев//Акушерство и гинекология. – 2006. – С.80-82.
7. Струкова, С.А. Перинатальные исходы у пациенток после экстракорпорального оплодотворения/С.А. Струкова, Т.В. Павлова // Научные ведомости НИУ «БелГУ». – 2009. – №12 (67). – Вып.8. – С.71-74.

FEATURES UTEROPLACENTAL BLOOD CIRCULATION IN PATIENTS AFTER IN VITRO FERTILIZATION

T.V.PAVLOVA¹
V.A. PETRUKHIN²
S.A. STRUKOVA³
A.V. NESTEROV¹

¹*Belgorod National
Research University*

²*Obstetric clinic
of the Moscow Regional
Scientific Research Institute
of Obstetrics and Gynecology*

³*Perinatal Center of Belgorod
Regional Hospital Joasaph,
Department of pathology
pregnant*

e-mail: nesterov_a@bsu.edu.ru

It was revealed that ekstkorporalnom fertilization in women in the uterus occurs vpolnokrovie vessels with focal, mainly diapetedic hemorrhages. In the study of the placenta is observed pattern of placental insufficiency with predominant blood circulation with hypercoagulability alteratianymi sclerosis and processes that should be the basis for the correction of the placenta in order to preserve life of the fetus.

Keywords: placenta, uterus, in vitro fertilization

УДК 616-056.3:612.11+616.1/9.1

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ КАК «ТКАНИ-МИШЕНИ» ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

К.И. ПРОЩАЕВ
Т.В. ПАВЛОВА
Н.М. ПОЗДНЯКОВА
К.А. БОЧАРОВА
Г.Н. СОВЕНКО

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

*e-mail:
pozdnjakova.tala@yandex.ru*

В статье представлены результаты исследования особенностей нейроиммуноэндокринного статуса (в качестве модели – на примере ишемической болезни сердца на фоне железодефицитной анемии у лиц пожилого возраста и у лиц с преждевременным старением), иммунного статуса и морфофункциональных свойств эритроцитов (в качестве модели – на примере больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов) при течении полиморбидной патологии.

Ключевые слова: полиморбидность, преждевременное старение, нейроиммуноэндокринный статус, иммунный статус, эритроциты

Полиморбидность является характерной чертой течения заболеваний в пожилом возрасте и у лиц с преждевременным старением [10]. Классической формой преждевременного старения можно считать сахарный диабет (СД), а наиболее частой полиморбидной патологией у людей с преждевременным старением является кардиологическая, которая нередко сочетается с анемическим синдромом разной степени выраженности [17].

Есть все основания полагать, что оксидативные процессы и сигнальное молекулярное взаимодействие в рамках нейроиммуноэндокринной системы являются задействованными в механизмах формирования полиморбидности [4, 5, 10, 11, 15]. Известно, что развитие ишемической болезни сердца сопровождается активацией прооксидантных механизмов и увеличением продукции провоспалительных сигнальных молекул, что приводит к нарушению регуляции суточного профиля артериального давления и сократительной функции сердца, увеличению активности симпатической нервной системы и действию катехоламинов на периферические ткани, увеличению проницаемости сосудистой стенки, снижению ее резистентности к повреждающим факторам и ухудшению параметров микроциркуляции [8, 18-20]. Вместе с тем, все эти вопросы при присоединении анемического синдрома практически не изучены.

Относительно же СД, одной из основных проблем современной диабетологии является предупреждение осложнений СД и их адекватная коррекция [3]. Состояние хронической гипергликемии на фоне абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности характеризуется многообразными нарушениями обмена веществ, изменениями окислительно-восстановительных процессов и микроциркуляции, что в свою очередь способствует прогрессированию гипоксии и в конечном итоге приводит к осложнению патологического процесса [2,12-14,16].

Особая роль в каскаде указанных патологических изменений придается нарушениям реологических свойств крови. Помимо дисбаланса коагуляционного гемостаза, одним из патогенетических звеньев изменений реологического статуса крови является структурно-функциональная дестабилизация ее клеточных компонентов (эритроцитов, тромбоцитов), возникающая при СД 1 типа вследствие неэнзимопатического гликирования белков, окислительной модификации липидных и белковых молекул в мембране кровяных клеток [1,6].

В последнее время стали появляться работы, направленные на исследование особенностей молекулярной организации мембран эритроцитов и тромбоцитов, опре-



деляющих их микрореологические свойства, что открывает новые перспективы в изучении патогенеза сосудистых осложнений. Однако накопленные к настоящему времени фактические данные о механизмах модификации эритроцитарных и тромбоцитарных мембран при СД [7] весьма противоречивы.

Поскольку кровь является переносчиком сигнальных молекул и содержит форменные элементы, изменения которых сопряжены с соматической патологией, можно считать кровь своеобразной «тканью-мишенью» при формировании полиморбидной патологии. В настоящей работе мы представляем обзор проведенных нами исследований по изучению молекулярно-клеточных механизмов патогенеза развития феномена полиморбидности, протекающих в крови как ткани.

Цель: изучить особенности нейроиммуноэндокринного статуса (в качестве модели – на примере ишемической болезни сердца на фоне железодефицитной анемии у лиц пожилого возраста и у лиц с преждевременным старением), иммунного статуса и морфофункциональных свойств эритроцитов (в качестве модели – на примере больных с сахарным диабетом 1 и 11 типов) при течении полиморбидной патологии.

Материалы и методы. Исследование включало в себя несколько этапов.

Первый этап – исследование оксидативного стресса у пациентов пожилого возраста с ИБС и железодефицитной анемией. Изучались уровни показателей оксидативного стресса (МДА, SH-группы и их соотношение) – проведено обследование 32 лиц пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,9 \pm 1,8$ года, мужчин – 17 чел., женщин – 15 чел.). Все пациенты страдали ИБС в виде стенокардии напряжения I-III ФК, ХСН ФК I-II по классификации NYHA, железодефицитной анемией легкой и средней степеней тяжести.

Второй этап – исследование нейроиммуноэндокринных аспектов сочетания ИБС и железодефицитной анемии у пациентов пожилого возраста – обследовано 78 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,8 \pm 2,4$ года, мужчин – 42 чел., женщин – 36 чел.).

Третий этап – исследование иммунного статуса пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типов. В исследование было включено 43 пациента с сахарным диабетом 1 типа, из них 18 женщин и 25 мужчин в возрасте от 14 до 42 лет, средний возраст обследованных составил $28,5 \pm 5,8$ лет.

Четвертый этап – сканирование крови пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, эритроцитометрия, элементный анализ эритроцитов – обследовано 10 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,8 \pm 2,4$ года, мужчин – 6 человек, женщин – 4 человека) у лиц с СД 1 типа (4) и СД 2 типа (6). *Гемосканирование проведено в растровом микроскопе «FE1 Quanta 200 3D», а также «FE1 Quanta 600 FEG».* Помимо этого, сделана эритроцитометрия.

Результаты. Железодефицитная анемия у людей пожилого возраста является самостоятельным фактором снижения антиоксидантных защитных механизмов и активации проокислительных процессов. При этом нами прослежено, что сочетание ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии обладает наибольшим прооксидатным воздействием на организм человека по сравнению с практически здоровыми пожилыми людьми, а также с больными, имеющими монопатологию – ишемическую болезнь сердца или железодефицитную анемию. Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов IFN- α и TNF- α , хемокинов MCP-1 и NAF, интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6 достоверно повышается при изолированном течении ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, а также достоверно увеличивается при сочетанном течении этих заболеваний по сравнению с изолированным.

Прослежено, что у больных СД имеют место нарушения иммунного статуса, характеризующиеся повышением фенотипической и функциональной активности лимфоцитов, гиперэкспрессией ими ранних (CD25+) и поздних (HLA-DR+) маркеров активации, индукторного фактора апоптоза (CD95+), увеличением содержания IgM и IgG.

Выраженность указанных нарушений определяется тяжестью и длительностью сахарного диабета, наличием гиперлипидемии, ожирения, АГ.

При изучении морфофункциональных особенностей эритроцитов выявлено, что при СД наблюдается тенденция к изменению формы клеток, что особенно четко прослеживается при СД 1 типа. В этой же группе значительно больше наблюдался пойкилоцитоз клеток и их деструкция. Все эти изменения были полиморфны и весьма вариабельны. Все это, наряду с уменьшением содержания кислорода в эритроцитах, способствует развивающейся гипоксии, а на этом фоне и ишемии тканей. Данные изменения способствуют преждевременному старению. Выявление подобных изменений в более молодом возрасте может свидетельствовать о наличии преждевременного старения.

Обсуждение. У людей пожилого возраста имеет место более выраженный оксидативный стресс по сравнению с людьми среднего возраста. У пожилых людей без сердечно-сосудистой патологии наблюдается более выраженное снижение маркеров антиоксидантной защиты и увеличение содержания малонового диальдегида по сравнению с лицами среднего возраста. В пожилом возрасте присоединение управляемых факторов риска развития кардиоваскулярной патологии способствует ухудшению оксидативного статуса, при этом по степени значимости факторы расположены следующим образом (согласно значению коэффициента SH/МДА): хронический стресс, гиподинамия, гиперхолестеринемия, курение.

Железодефицитная анемия у пожилых людей способствует снижению антиоксидантных защитных механизмов и активации проокислительных процессов в достоверно большей степени, чем у людей среднего возраста. Сочетание ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии обладает наибольшим прооксидатным влиянием по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, а также у больных с монопатологией.

В генезе формирования полиморбидности у пожилых больных имеет значение имеющийся как при ишемической болезни сердца, так и при железодефицитной анемии нейроиммуноэндокринный дисбаланс, характеризующийся достоверным увеличением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IFN- α и TNF- α , хемокинов MCP-1 и NAF, селектинов GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин), интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6, нейронспецифической энолазы. При этом наибольшее значение в патогенезе сочетанной патологии имеют процессы, связанные с увеличением уровней указанных цитокинов, хемокинов и интерлейкинов.

Полученные результаты о секреции цитокинов, компонентов окислительной системы позволяют уточнить факториальную концепцию развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, железодефицитной анемии и их сочетания у людей пожилого возраста. Оценка их динамики может использоваться для оценки прогноза течения заболеваний и оценки эффективности терапии.

На фоне длительной декомпенсации углеводного обмена у пациентов СД типа 1 и 2 типов следует проводить постоянное мониторинговое состояние органов и тканей с целью минимализации макро- и микроангиопатий, а также регулярное офтальмологическое обследование (не менее 3-4 раз в год) с последующей коррекцией лечения и профилактических мероприятий. Значительная дезорганизация эритроцитарной мембраны и изменения морфофункционального статуса эритроцитов способствуют укорочению продолжительности их жизни у больных СД 1 типа, имеющих II и III стадии сосудистых осложнений.

Заключение. Полученные данные об оксидативном и нейроиммуноэндокринном дисбалансе, а также данные эритроцитометрии в перспективе позволят сформулировать количественные критерии преждевременного старения у людей с соматической патологией.

Проведение гемосканирования и эритроцитометрии может быть простым для



пациента дополнительным методом исследования с целью оценки общего статуса больного с сахарным диабетом.

Выявление указанных изменений в более молодом паспортном возрасте может свидетельствовать о наличии механизмов преждевременного старения.

Работа выполнена в рамках гранта «Разработка нового метода оценки биологического возраста человека» (ФЦП «Развитие научного потенциала высшей школы», регистрационный номер: 2.1.1/12806).

Литература

1. Александрова, Е.А. Изменение биохимического состава мембран тромбоцитов у больных с диабетической нефропатией и его коррекция сулодексидом / Е.А. Александрова ([и др.] // Сахарный диабет. – 2001. – №3. – С. 12-16.
2. Балаболкин, М.И. Роль эндотелия антиоксидантного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете II типа/ М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // Кардиология. – 2004. – №7. – С. 90 – 97.
3. Дедов, И.И. Современная диабетология / И.И. Дедов // Медицинская кафедра. – 2004. – №1. – С. 18–20.
4. Задионченко, В.С. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца / В.С. Задионченко, В.С. Адашева, А.П. Сандомирская // Российский кардиологический журнал. – 2002. – №2. – С. 63–66.
5. Кветная, Т.В. Мелатонин и полиморбидная патология/ Т.В. Кветная (и др.) // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов. – М., 2008. – С. 153.
6. Колосова, М.В. Состав липидов эритроцитов и их физиологические характеристики у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в процессе терапии/ М.В. Колосова, В.В. Новицкий, Е.А. Степанова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 10-12.
7. Кравец, Е.Б. Диабетология: масштабы проблемы, достижения и перспективные направления/ Е.Б. Кравец // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – №1. – С. 9-17.
8. Кремнева, Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клинич. фармакология и терапия. – 2004. – №5. – С. 78–81.
9. Лазебник, Л.Б. Полиморбидность у пожилых/ Л.Б. Лазебник // Сердце. – 2007. – №7. – С. 25-27.
10. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.А. Беленков. – М., 2000. – 69 с.
11. Мазуров, В.И. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов / В.И. Мазуров, С.В. Столов, Н.Э. Линецкая // Терапевтический архив. – 2001. – №12. – С. 14–17.
12. Мычка, В.Б. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа / В.Б. Мычка, В.В. Горностаев, И.Е. Чазова // Кардиология. – 2002. – №4. – С. 73–77.
13. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. – 202 с.
14. Новицкий, В.В. Атлас. Клинический патоморфоз эритроцита / В.В. Новицкий [и др.]. – Томск: Изд-во Том. ун-та; М.: Изд. дом "ГЭОТАР-МЕД", 2003. – 208 с.
15. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.
16. Трусов, В.В. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути их коррекции/ В.В. Трусов, К.В. Аксенов, И.Б. Черкашина // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т.50, №5. – С. 2427
17. Федорук, А.В. Типичная практика выявления и лечения больных с железодефицитной анемией/ А.В. Федорук, П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – №12. – С. 58-61.
18. Coirault, C. Oxidative stress of myosin contributes to skeletal muscle dysfunction in rats with chronic heart failure / C. Coirault et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – №292(2). – P. 1009 – 1017.



19. Nojiri, H. Oxidative stress causes heart failure with impaired mitochondrial respiration / H. Nojiri et al. // J. Biol. Chem. – 2006. – № 3. – P. 789 – 801.

20. Rush, J.W. Oxidative stress and nitric oxide synthase in skeletal muscles of rats with post-infarction, compensated chronic heart failure / J.W. Rush et al. // Acta Physiol. Scand. – 2005. – №185(3). – P. 211 – 218.

THE MOLEKULAR-CELLULAR CHANGES OF BLOOD AS A "TISSUE-TARGET" AT THE POLYMORBIDITY PATHOLOGIES

K.I. PRASHCHAYEU

T.V. PAVLOVA

N.M. POZDNYAKOVA

K.A. BOCHAROVA

G.N. SOVENKO

*Belgorod National
Research University*

e-mail:

pozdneyakova.tala@yandex.ru

The results of research of the features of neuroimmunoendocrine status (as model – on an example of an ischemic heart disease against of the ironscarce anemia at persons of advanced age and at persons with early ageing), the immune status and morphofunctional properties of red blood cells (as model – on an example of patients with a diabetes of 1 and 2 types) at the current of polymorbidity pathology are presented in article.

Keywords: polymorbidity, the early ageing, the neuroimmunoendocrine status, the immune status, erythrocytes



УДК 612.43-053.6

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА ПРИ СОЧЕТАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

**А.В. АНТРОПОВ
Т.В. КВЕТНАЯ
Л.В. КОЗЛОВ
С.У. МУРСАЛОВ**

*Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

e-mail: kvetnaia@gerontology.ru

Изучена секреция мелатонина у лиц пожилого и старческого возраста при ишемических проявлениях атеросклероза наиболее клинически значимых локализаций. В связи с тем, что сахарный диабет 2 типа является отягчающим фактором в этиопатогенезе и течении атеросклероза, проведен сравнительный анализ уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина основного метаболита мелатонина – как у пациентов, страдающих атеросклерозом без сопутствующей патологии, так и у пациентов с атеросклерозом при наличии сахарного диабета 2 типа. Показано, что сочетание атеросклероза и сахарного диабета 2 типа приводит к достоверному снижению уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина и нарушению возрастного профиля секреции мелатонина.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин.

Согласно данным Международной диабетической ассоциации, по состоянию на 2008 г. диабетом страдало более 246 млн. человек, что составляло около 6% населения в возрасте от 20 до 79 лет. Эксперты считают, что к 2025 г. их число увеличится до 380 млн. человек. При этом 20 лет назад количество людей с диагнозом «сахарный диабет» во всем мире не превышало 30 млн. Распространенность сахарного диабета (СД) среди лиц старше 65 лет достигает 20%, у каждого пятого человека, достигшего этого возраста, имеется нарушение углеводного обмена, а у 10% этой возрастной группы имеется скрытый, т. е. недиагностированный диабет [6].

Сахарный диабет 2 типа (СД₂) – хроническое заболевание, патогенез которого связан с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, часто протекающей с нарушением липидного обмена на фоне атеросклероза (АС) [7].

Инсулиннезависимый СД, или СД₂, является наиболее распространенной формой СД. На его долю приходится 80–95% всех случаев заболевания. В первой четверти XXI века популяция больных СД₂ в мире возрастет более чем в 2 раза и достигнет 200–300 млн. человек [13]. Такой прогноз увеличения заболеваемости обусловлен сочетанием двух факторов: истинным повышением числа больных и улучшением качества диагностики.

СД₂ является одним из ключевых независимых факторов риска развития атеросклероза (АС) и, как следствие, связанной с этим сердечно-сосудистой патологии. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности больных с СД₂. Относительный риск смерти у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе повышен на 30%, у лиц с недиагностированным СД₂ – на 80%, а у людей, которым поставлен диагноз СД₂, относительный риск смерти увеличен в 2,8 раза по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием [6, 12].

Локализация гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов у пациентов с СД₂ такая же, как и у пациентов без СД₂, однако у больных с СД₂ АС развивается в более молодом возрасте и протекает более тяжело. Установлено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается в 2-4 раза чаще у больных с СД₂, чем среди людей того же возраста без СД₂ [11]. Высокая частота ИБС обусловлена тем, что СД₂, с од-

ной стороны, сам по себе является одним из важнейших факторов риска развития АС, а с другой – часто сочетается с другими факторами риска (артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение), усиливая их неблагоприятное воздействие [3, 9]. Риск развития инфаркта миокарда возрастает в 5 раз при сочетании СД2 и АГ. При этом смертность после перенесенного инфаркта миокарда увеличивается в 6 раз. Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения возрастает в 8 раз при сочетании АС артерий головного мозга с СД2 и АГ [5].

При анализе данных о факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии и АС, наиболее важным представляется окислительный стресс, дисфункция эндотелия и дислипидемия. При наличии СД2 дополнительными факторами риска выступают инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия. Все эти факторы формируют начало развития атеросклеротических изменений и могут провоцировать вазоспастические изменения в интактных сосудах, что, в свою очередь, осложняет течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Многочисленными исследованиями показано, что мелатонин (МТ) обладает выраженным антиоксидантным действием [1, 2, 16, 17]. Установлена способность МТ инактивировать перекись водорода, пероксильный радикал, синглетный кислород, супероксид-анион, оксид азота [18]. По нейтрализующему действию на свободные радикалы МТ превосходит витамин Е в 2 раза, а глутатион в 5 раз и является самым мощным эндогенным антиоксидантным фактором.

Указанные обстоятельства свидетельствуют об актуальности изучения секреции МТ при ишемических проявлениях АС наиболее клинически значимых локализаций. В связи с тем, что СД2 является значимым отягчающим фактором в этипатогенезе и течении АС, нами выполнен сравнительный анализ уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) – основного метаболита МТ – у пациентов, страдающих СД2.

Материалы и методы исследования. Для изучения особенностей секреции МТ у исследуемых пациентов было проведено изучение экскреции 6-СОМТ в моче.

Определение 6-СОМТ в утренних образцах мочи при нормальном состоянии функции печени и почек адекватно отражает ночной синтез МТ [8,19] и представляет собой достоверный метод для определения уровней секреции МТ у здоровых и больных людей.

Мочу собирали в отдельную емкость у каждого пациента в течение ночи в интервале между 23.00 и 7.00 – 8.00 часами. После измерения общего объема выделенной за ночь мочи отбирали 3 пробы по 1 мл в капсулы Эппендорфа, замораживали их и хранили до лиофилизации при температуре -20°C .

Радиоиммунологический анализ 6-СОМТ в лиофилизированных пробах проводился в трех аликвотах мочи с использованием специфических антител к 6-СОМТ, стандартов и радиоактивной метки по йоду, входящих в наборы Stockgrand Ltd. (Guilford, Surrey, UK). Методика основана на принципе связывания антигена 6-СОМТ с антителом, меченным радиоактивным изотопом (I^{125}). Радиометрию проводили на автоматическом гамма-счетчике LKB-Wallak (модель 1181). Расчет содержания 6-СОМТ (нг/ч) в исследуемых пробах мочи проводился при помощи лицензионной компьютерной программы Radiomarker. Коэффициент варируемости между разными определениями составлял не более 7%, внутри одного определения – 4%.

Исследование проводилось на базе Городского Гериатрического медико-социального центра г. Санкт-Петербурга в осенне-зимний период 2003-2004 гг. Все участники исследования дали информированное согласие на обследование.

Проведено обследование 122 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет, из которых мужчины составили 46 и женщины – 76 человек. Пациенты были распределены на



возрастные подгруппы: от 60 до 74 лет (пожилой возраст) и от 75 до 89 лет (старческий возраст). Средний возраст всех обследуемых пациентов составил 72,7 лет.

Основную группу пациентов составили 76 человек (62,3%) с клиническими проявлениями АС различных локализаций: атеросклероз артерий головного мозга – дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) атеросклеротического генеза, атеросклероз коронарных артерий – ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклероз нижних конечностей (АНК) – ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза.

В основной группе пациентов в качестве сопутствующего диагноза СД2 был выявлен в 36,8% случаев (n=28), из них 16 пациентов относились к пожилому возрасту и 12 – к старческому, а также АГ в 52,6% случаев (n = 40). В качестве группы сравнения выбраны 48 (63,2%) пациентов с наличием АС и нормальными показателями уровня глюкозы в крови, в том числе при проведении пробы с углеводной нагрузкой, из них 22 пациента пожилого возраста и 26 пациентов – старческого.

Контрольную группу составили 46 человек (37,7%) с отсутствием клинических проявлений АС указанных локализаций. В данной группе пациентов в качестве основного диагноза наиболее часто выявлялся деформирующий остеоартроз (n = 24; 52,2%) и АГ (n = 25; 54,3%).

Критериями исключения из исследования, помимо указанных ранее, послужило также наличие онкопатологии, нейродегенеративных заболеваний, прием психотропных и седативных препаратов.

Прием α - и β -адреноблокаторов, в связи с влиянием данных препаратов на секрецию МТ, был отменен за 7 дней до сбора проб мочи.

Результаты исследования. При сравнительном изучении экскреции 6-СОМТ у пациентов пожилого и старческого возраста с АС сосудов различной локализации и контрольной группы было зарегистрировано достоверное снижение уровня экскреции 6-СОМТ у пациентов с АС различной локализации. Так, у пациентов пожилого возраста при наличии АС экскреция 6-СОМТ составляла $783,4 \pm 38,8$ нг/час, в то время как в группе контроля показатель экскреции 6-СОМТ у лиц пожилого возраста был достоверно выше и составил $1048,5 \pm 41,2$ нг/час. У пациентов старческого возраста с АС уровень экскреции 6-СОМТ был равен $553,5 \pm 32,1$ нг/час, в то время как в группе контроля показатель экскреции 6-СОМТ у лиц старческого возраста составил $787,9 \pm 18,0$ нг/час (табл. 1).

Таблица 1

**Экскреция 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с атеросклерозом
и в контрольной группе в различных возрастных подгруппах**

Возраст (лет)	Контроль		Атеросклероз	
	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M \pm m)	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M \pm m)
60-74	28	$1048,5 \pm 41,2$	44	$783,4 \pm 38,8^*$
75-89	18	$787,9 \pm 18,0^{**}$	32	$553,5 \pm 32,1^{* **}$

* – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями в контрольной группе;

** – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями у лиц пожилого возраста.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном снижении уровня экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих АС различной локализации по сравнению с показателями пациентов контрольной группы. В то же время выявлено и возрастное снижение уровня экскреции 6-СОМТ как у пациентов с наличием АС, так и у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$).

Также было установлено, что у пациентов, страдающих АС в сочетании с СД2 типа, показатели экскреции 6-СОМТ достоверно снижены по сравнению с пациентами, у которых АС не сопровождался наличием СД2 ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Экскреция 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с атеросклерозом без сопутствующей патологии и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Заблевание	Количество пациентов, (n)	Уровень экскреции 6-СОМТ, нг/час (M±m)
АС(+); СД2(-)	48	731,5±34,4
АС(+); СД(+)	28	584,2±49,0*

Примечание: АС(+); СД(-) – атеросклероз без наличия сахарного диабета 2 типа; АС(+); СД2(+)
– атеросклероз в сочетании с сахарным диабетом 2 типа;
* – $p < 0,01$ – по сравнению с пациентами с АС без СД2.

При анализе возрастных особенностей экскреции 6-СОМТ выявлено, что достоверное снижение уровня 6-СОМТ наблюдалось у пациентов пожилого возраста, страдающих АС в сочетании с СД2, по сравнению с пациентами того же возраста с наличием АС без СД2.

У пациентов старческого возраста, страдающих АС в сочетании с СД2, отмечена тенденция к снижению уровня 6-СОМТ по сравнению с показателями пациентов с АС без СД2, однако она статистически недостоверна.

У пациентов, страдающих АС без сопутствующего СД2, показатели экскреции 6-СОМТ в старческом возрасте были достоверно снижены по сравнению с показателями пациентов пожилого возраста, т. е. сохранялось возрастное снижение уровня 6-СОМТ.

У пациентов с АС в сочетании с СД2 имеется тенденция к возрастному снижению уровня экскреции 6-СОМТ, однако статистически достоверных различий между показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов пожилого и старческого возраста не выявлено. Возможно, данное обстоятельство объясняется достаточно низким уровнем экскреции 6-СОМТ, характерным для указанной группы пациентов, что приводит к нарушению возрастных особенностей секреции МТ.

Результаты сравнительного анализа показателей экскреции 6-СОМТ у пациентов с наличием АС и СД2 и показателей экскреции 6-СОМТ у пациентов с АС при отсутствии нарушений углеводного обмена, а также с показателями пациентов контрольной группы в различных возрастных подгруппах представлены в табл. 3.

Таблица 3

Экскреция 6-сульфатоксимелатонина при атеросклерозе, сочетании атеросклероза и сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе в различных возрастных подгруппах

Возраст (лет)	Заблевание	Уровень экскреции 6-СОМТ, нг/час (M±m)
60-74	Контроль	1048,5±41,2
	АС(+)/СД2(-)	837,4±43,4
	АС(+)/СД2(+)	670,8±70,4 *
75-89	Контроль	787,9±18,0
	АС(+)/СД2(-)	592,1±36,5 **
	АС(+)/СД2(+)	480,3±57,5

Примечание: АС(+); СД(-) – атеросклероз без наличия сахарного диабета 2 типа; АС(+); СД2(+)
– атеросклероз в сочетании с сахарным диабетом 2 типа;
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями пациентов пожилого возраста с АС без СД2.



Заключение. В современной литературе существуют различные мнения о роли МТ в регуляции углеводного обмена. В экспериментальных работах было отмечено повышение концентрации глюкозы и снижение уровня инсулина у крыс с удаленным эпифизом, тогда как введение экзогенного МТ приводило к нормализации данных параметров. У эпифизэктомированных мышей линии NOD аутоиммунный диабет развивался чаще [10]. В настоящее время изучается взаимосвязь между формированием СД2 и полиморфизмом гена, кодирующего МТ-1В рецептор [15,22].

Вероятно, что снижение уровня МТ при сочетании АС и СД2 объясняется повышенным потреблением данного гормона с учетом его антиоксидантных свойств в условиях значительного образования свободных радикалов, что характерно для патогенеза обоих заболеваний.

Суммируя вышеуказанные сведения, можно предположить, что снижение уровня МТ является одним из факторов риска возникновения СД. Наличие СД является фактором риска развития АС за счет специфического повреждения сосудистой стенки. В то же время, исходное снижение уровня МТ у таких пациентов может приводить к ослаблению протективного действия данного гормона в отношении сердечно-сосудистой системы. В результате сочетания данных факторов риск развития АС возрастает.

Таким образом, проведение исследований по изучению возможного применения препаратов МТ в комплексной терапии вышеуказанных заболеваний, на наш взгляд, целесообразно и перспективно.

Литература

1. Кветная, Т.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин. – СПб.: ВМедА, 2003. – 93 с.
2. Кветная, Т.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2005. – С.106-107.
3. Мхорт, Т.В. Постпрандиальная гипергликемия – фактор риска осложнений сахарного диабета 2-го типа: современные принципы коррекции / Т.В. Мхорт, Э.В. Забаровская, А.П. Шпелькевич // Медицинские новости. – 2004. – №7. – С. 15-21.
4. Панов, А.В. Сахарный диабет типа 2 и атеросклероз: тактика гипополипидемической терапии / А.В. Панов, М.Ю. Лаевская // Consiliummedicum. – 2002. – Т.04. – №11. – С. 560.
5. Потешкина, Н.Г. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете / Н.Г. Потешкина, Е.Ю. Мирина // Рус. мед. Журнал. – 2010. – Т.18., №9. – С.565-568.
6. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Бином-Пресс, 2007. – 862 с.
7. Старкова, Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство. – СПб.: Питер, – 2002. – 576 с.
8. Arendt, J. Melatonin and the mammalian pineal gland. – London. – Chapman & Hall. – 1995. – 331 p.
9. Ceriello, A. New Insights on Oxidative Stress and Diabetic Complications May Lead to a «Causal» Antioxidant Therapy / A. Ceriello // Diabetes Care. -2003.-Vol.26.-P. 1589-1596.
10. Conti, A. Role of pineal gland and melatonin in the development of autoimmune diabetes in non-obese (NOD) diabetic mice / A.Conti, G.J.Maestroni // J.Pineal Res. – 1996. – V.20.- P.164-172.
11. Feskens, E.J. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study / E.J.Feskens, D.Kromhout // J. Clin. Epidemiol. – 1992. – Vol.85. – №4. – P. 1327-1334.
12. Haffner, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction / M.Haffner (and oth.)//N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.339. -P. 229–234.
13. King, H. Global burden of diabetes 1995–2025 / H.King, R.Aubert, W.Herman // Diabetes Care. – 1998. – Vol.21. – P. 1414–31.
14. Meier, P. Apoptosis in development/ P.Meier, A.Finch, G.Evan // Nature. – 2000. – V.407. – P. 796-801.
15. Peschke, E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation / E.Peschke, E. Mulbauer // Best Pract Res Endocrine Metab. – 2010. – Т.24. – №5.



16. Reiter, R.J. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor / R.J. Reiter (and oth.) // Neuroendocrinology. Lett. -1993. – Vol.15. – №1–2. – P. 103–116.
17. Reiter, R.J. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant II/ R.J. Reiter (and oth.) // J. Pineal Res. – 1995. – V.18. – №1. – P. 1-11.
18. Reiter, R.J. Functional-aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue-damage induced by free-radicals II // Eur. J. Endocrinol. – 1996. -V.134. – P. 412-420.
19. Reiter, R.J. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke / R.J. Reiter (and oth.) // Exp. Biol. Med. – 2005. – V.230. – P. 104–117.

THE FEATURES OF MELATONIN SECRETION IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS IN ATHEROSCLEROSIS COMBINED DIABETES MELLITUS TYPE 2

**A.V. ANTROPOV
T.V. KVETNAYA
L.V. KOZLOV
S.U. MURSALOV**

*St. Petersburg Institute
of Bioregulation
and Gerontology,
NMB of RAMS*

e-mail: kvetnaia@gerontology.ru

The study of melatonin secretion in elderly and senile patients with ischemic manifestations of atherosclerosis of the most clinically significant locations was carried out. Taking into account, that diabetes type 2 is considered as aggravating factor in etiopathogenesis and progression of atherosclerosis, the comparative analysis of the urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin (main metabolite of melatonin) in patients with atherosclerosis without concomitant pathology, as well as in patients with atherosclerosis in the presence of diabetes type 2 has been established. It was shown that the combination of atherosclerosis and diabetes type 2 leads to a significant reduction of urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin and violation of the profile of melatonin secretion in aging.

Keywords: atherosclerosis, diabetes type 2, hypertension, cardiovascular pathology, melatonin, 6-sulphatoxymelatonin.



УДК: 618.-615.036.8

ВЛИЯНИЕ МИКРОДОЗИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ЖЕНЩИН

В.С. ОРЛОВА¹
Ю.И. НАБЕРЕЖНЕВ¹
Н.Н. КОЖУХАРЬ²

¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет

²Областная клиническая
больница
Святителя Иоасафа,
г. Белгород

e-mail: valent.or@yandex.ru

Изучен гормональный статус 60 практически здоровых женщин, применявших микродозированные эстроген-гестагенные контрацептивы: 30 женщин использовали интравагинальное кольцо и 30 – таблетированную форму препарата. Изучение гормонального гомеостаза проводили в 2 этапа – до приема контрацептивов и по окончании трехмесячного срока их использования. Установлено, что использование гормональных микродозированных контрацептивов независимо от способа их применения сопровождается незначительным снижением синтеза гонадотропных гормонов, что в свою очередь подавляет овуляцию. Однако, несмотря на это, у каждой женщины в отдельности повышается эстрогенная насыщенность клеток вагинального эпителия, что благоприятно отражается на преимущественном размножении в вагинальном биотопе лактобациллярной микрофлоры. Вместе с тем гликоген является питательным субстратом не только для постоянной микрофлоры влагалищного биотопа, обеспечивающей нормоценоз, но также и для дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что является фактором риска развития кандидозного вульвовагинита.

Ключевые слова: микродозированные эстроген-гестагенные контрацептивы, гонадотропины, эстрадиол, прогестерон, кариопикнотический индекс.

Изменения репродуктивных установок и репродуктивного поведения современных женщин сопровождаются снижением кратности рождений отдельно взятой женщиной, ранним началом половой жизни и влекут за собой увеличение продолжительности репродуктивного периода, что неизбежно сопровождается повышением риска зачатия и развития нежелательной беременности, которая, как правило, заканчивается искусственным прерыванием. В этих условиях необходимость предупреждения нежелательной беременности становится неотъемлемой составляющей охраны репродуктивного здоровья. Поэтому проблема контрацепции, её влияния на организм женщины продолжает носить актуальный характер.

Современные контрацептивные технологии должны соответствовать высоким требованиям не только эффективности, но и безопасности для организма женщины. Наиболее эффективной является гормональная контрацепция, одно из побочных действий которой – развитие вульвовагинального кандидоза вследствие нарушения нормоценоза. К настоящему времени известно, что физиологическое состояние равновесия вагинального микробиоценоза, представляющего собой динамическую экосистему, образованную в ходе эволюции микрофлоры в пределах биотопа, поддерживается гормональной, нервной и иммунной системами, взаимодействующими как единое целое. Нарушение в одном из указанных звеньев неизменно приводит к определенным сдвигам в экологической нише влагалища с последующим развитием дисбиотических состояний [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

В последние десятилетия наибольшую распространенность приобрели микродозированные гормональные таблетированные контрацептивы. В последние годы на российском фармацевтическом рынке появился новый, самый микродозированный из существующих препаратов, гормональный эстроген-гестагенный контрацептив в виде релизинг - системы, используемый интравагинально. Низкая концентрация гормонов в препаратах этого класса делает их особенно привлекательными, в связи с чем они

наиболее часто рекомендуются женщинам самого молодого репродуктивного возраста, нередко еще не реализовавшим свой репродуктивный потенциал. Безрецептурный отпуск делает их доступными абсолютно для каждой женщины, что ещё в большей степени повышает предъявляемые к ним требования безопасного влияния на организм.

Постоянство качественного и количественного состава вагинального микробиоценоза поддерживается динамической совокупностью взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, среди которых половые гормоны играют ключевую роль, поскольку в сферу влияния эстрогенов входит обеспечение процессов пролиферации и дифференцировки вагинального эпителия, благодаря чему обеспечивается синтез достаточного количества гликогена – основного питательного субстрата для микроорганизмов. В связи с изложенным, цель настоящего исследования – изучить влияние микродозированных контрацептивов на гормональный статус женщины.

Материал и методы исследования. Для проведения исследования нами на базе консультативно-диагностического отделения Белгородского областного перинатального Центра обследовано 60 практически здоровых женщин репродуктивного возраста различных социальных групп, изъявивших желание использовать современные гормональные контрацептивы. Критерием включения в группу исследования являлось соматическое и психическое здоровье, позволяющее использовать гормональную контрацепцию без ограничений, и отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, исключенных на основании анамнеза и предварительно проведенной ПЦР – диагностики с использованием тест-наборов фирмы «ДНК-диагностика» на аппарате «Mastercycler» фирмы Eppendorf. Кроме того, женщины в течение 3 месяцев до обследования не использовали антибиотики и химические вагинальные контрацептивы.

В зависимости от выбранного типа микродозированного гормонального контрацептива женщины разделены на две равные по численности группы. В первую группу (I) вошли 30 женщин, отдавших предпочтение интравагинальному контрацептиву, во вторую группу (II) – 30 женщин, отдавших предпочтение таблетированной форме контрацепции. Из большого арсенала гормональных средств контрацепции нами выбраны близкие по качественному и количественному составу гормональные препараты, относящиеся к группе микродозированных комбинированных монофазных контрацептивов, но отличающиеся путем их введения в организм – «НоваРинг» и «Новинет».

«НоваРинг» – интравагинальный контрацептив в виде гибкого прозрачного кольца из эватана, из которого по принципу биологического градиента ежедневно путем диффузии выделяется 15 мкг эстрогенового компонента (этинилэстрадиол) и 120 мкг гестагена (этоногестрела – активного метаболита дезогестрела). Этинилэстрадиол, высвобождаясь из кольца, быстро всасывается через слизистую оболочку влагалища в системный кровоток, минуя первичную инактивацию в печени. Максимальная концентрация эстрогенов в кровотоке (35 пг/мл) достигается к 3-му дню после введения кольца во влагалище и уменьшается до 18 пг/мл после его удаления. При прохождении через печень этинилэстрадиол подвергается ароматическому гидроксигированию с образованием разнообразных метаболитов, которые присутствуют как в свободном виде, так и в виде глюкоронидных и сульфатных конъюгатов, которые выводятся с мочой и желчью в течение 1,5 дней. Максимальная концентрация этоногестрела в системном кровотоке (1700 пг/мл) регистрируется спустя неделю после введения кольца.

«Новинет» – пероральный гормональный контрацептив, одна таблетка которого содержит 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. После приема таблетки компоненты препарата быстро и почти полностью абсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Этинилэстрадиол подвергается пресистемному метаболизму и кишечно-печеночной рециркуляции. Дезогестрел биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита.



Основным компонентом оценки состояния гормональной системы являлось определение в сыворотке крови концентраций гонадотропных (фолликулолестимулирующего – ФСГ и лютеинизирующего – ЛГ) и половых гормонов (эстрадиола и прогестерона). Для определения уровня гонадотропных и половых гормонов в системном кровотоке использовали готовые наборы реактивов российской фирмы «НВО Иммуно-тех». Венозную кровь брали в утренние часы натощак трехкратно через каждые 30 минут для выведения средней концентрации. Гонадотропины и эстрадиол определяли в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла (на 5-7 день), прогестерон – в период расцвета желтого тела на 23-25-ый день месячного цикла. Количественную оценку содержания гормонов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на стрипованных полистирольных планшетах согласно общепринятой методике.

Воздействие эстрогенов на органы-мишени обеспечивает адекватную пролиферацию вагинального эпителия с накоплением в нем гликогена, скудное количество которого образуется при гипоэстрогении, обильное – при гиперэстрогении. О степени эстрогенной насыщенности, а, следовательно, о концентрации гликогена в вагинальной среде можно судить по кариопикнотическому индексу (КПИ) – процентному соотношению зрелых поверхностных клеток с пикнотическим ядром к общему числу клеток. Материал для определения КПИ брали влагалищным шпателем с боковых частей свода верхней трети влагалища в период наиболее высокого уровня эстрогенов – на 10-14-ый день менструального цикла и наносили на предметное стекло. Мазок подсушивали на воздухе 20-30 минут и окрашивали фуксином. Клеточные элементы подсчитывали в 3-5 полях зрения под увеличением 10x10 и 10x40 микроскопа «Микмед-5». При двухфазном менструальном цикле индекс кариопикноза совпадает с кривой содержания эстрогенов в крови, резко возрастающая в период овуляции и достигая 80% [2].

Изучение гормонального гомеостаза проводили в 2 этапа – до приема контрацептивов (изучение исходного состояния) и по окончании трехмесячного срока их использования. Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена вариационно-статистическим методом путем расчета средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m). Вероятность различий (p) определяли по таблице Стьюдента для малого числа наблюдений. Достоверными считали результаты, когда ошибка была менее 5% ($p < 0,05$). Статистическая обработка проведена в программе Statistica 6.0 фирмы StatSoft (США) [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Поскольку главной составляющей постоянной микрофлоры влагалища являются лактобациллы, именно их количество определяет состояние нормоценоза. С учетом этого, нами выделены 3 подгруппы женщин в зависимости от среднего числа клеток лактобацилл, обнаруженных в материале из влагалища при микроскопическом исследовании 3 полей зрения. У женщин подгруппы «А» лактобациллы колонизировали вагинальный биотоп в обильном количестве от 100 до 1000 клеток в поле зрения. У женщин подгруппы «В» они содержались в умеренном количестве – от 11 до 100 клеток в поле зрения и в подгруппе «С» – в скудном (до 10 микробных клеток в поле зрения).

Результаты исходного определения гонадотропных гормонов показали (табл. 1), что у женщин подгруппы «А» концентрация ФСГ колеблется в диапазоне от 2,3 до 10,2 МЕ/л, а ЛГ – от 2,9 до 7,9 МЕ/л, составив в среднем $5,3 \pm 0,4$ и $5,1 \pm 0,3$ МЕ/мл соответственно. Эти показатели свидетельствуют о наличии условий для полноценного созревания доминантного фолликула и последующей его овуляции. Адекватная стимуляция яичников гонадотропными гормонами подтверждалась нормальным содержанием в крови эстрадиола и прогестерона, день определения которых зависел от индивидуальной продолжительности менструального цикла.

Таблица 1

**Исходный гормональный статус
практически здоровых женщин молодого репродуктивного возраста
до использования контрацепции**

Основные параметры гормонального статуса	Показатель	Подгруппы женщин в зависимости от содержания лактобацилл в вагинальных выделениях			
		«А» (n=25)	«В» (n=24)	«С» (n=11)	Всего (n=60)
		1	2	3	4
ФСГ (МЕ/л)	M±m	5,3±0,4	5,1±0,5	4,6±0,5	5,1±0,3
ЛГ (МЕ/л)	M±m	5,1±0,3	5,1±0,5	4,9±0,3	5,1±0,2
Прогестерон (нмоль/л)	M±m	23,9±3,0	30,7±2,5	28,6±4,1	28,8±1,7
Эстрадиол (пг/мл)	Mm	45,5±3,8	49,0±4,4	46,4±6,5	47,1±2,6
КПИ (%)	M±m	74,1±1,8	60,1±2,4	46,9±2,4	62,4±1,7

Физиологический уровень прогестерона в фазе расцвета желтого тела составлял в среднем 23,9±3,0 нмоль/л с колебаниями от 6,0 до 68,0 нмоль/л и косвенно свидетельствовал о произошедшей полноценной овуляции. Эстрадиол, являясь наиболее активным эстрогеном, синтезируемым яичниками, оказывает многоплановое влияние на органы-мишени репродуктивной системы, в том числе и на слизистую оболочку влагалища, вызывая ее пролиферацию. Его базальная концентрация у обследованных женщин подгруппы «А» находилась в диапазоне от 14,1 до 89,1 пг/мл, составив в среднем 45,6±3,8 пг/мл. Учитывая значительные колебания его концентраций в системном кровотоке, о степени его воздействия на нижние отделы репродуктивного тракта принято судить по эстрогенной стимуляции вагинального эпителия, оценку которого в повседневной практической деятельности проводят с помощью тестов функциональной диагностики. Среди них наиболее чувствительным и достоверным тестом является кариопикнотический индекс (КПИ) – отношение числа клеток поверхностного слоя эпителия с пикнотическим ядром к общему числу клеток в поле зрения микроскопа, выраженное в процентах. У большинства женщин подгруппы «А» (88,0±6,5%) КПИ колебался в пределах от 60,2% до 83,7%, у остальных 12,0±6,5% женщин он составлял от 47,1% до 60%.

Среднее значение кариопикнотического индекса в подгруппе «А» составило 74,1±1,8%, что соответствует общепринятым критериям овуляторного цикла и отражает максимальную эстрогенную насыщенность вагинального эпителия в перiovуляторный период.

У женщин подгруппы «В», в мазке которых лактобациллы присутствовали в количестве менее 100, но более 10 клеток в поле зрения, ФСГ находился в пределах от 2,3 до 12,1 МЕ/л, ЛГ – от 2,1 до 10,6 МЕ/л, составив в среднем 5,1±0,5 и 5,1±0,5 МЕ/л соответственно. Базальная концентрация эстрадиола у каждой пятой женщины данной подгруппы колебалась в диапазоне от 21,3 до 29,7 пг/мл, не достигая нижнего порога нормы. Снижение уровня эстрадиола могло быть связано с морфологическими изменениями яичников, возникшими на фоне хронического сальпингоофорита. Однако эти обстоятельства не помешали развитию доминантного фолликула и его последующей овуляции, что было подтверждено результатами ультразвукового исследования и нормальными показателями концентрации прогестерона в крови, который находился в пределах от 22,1 до 36,4 нмоль/л.

Однако у этих женщин базальная гипоэстрогемия обусловила более низкую эстрогенную стимуляцию вагинального эпителия, что в 2 случаях из 5 проявлялось уровнем КПИ меньше 50%, а в 3 – меньше 60%. Несмотря на это, у женщин всей под-



группы «В» уровень пролиферации вагинального эпителия соответствовал IV степени, составив в среднем $60,1 \pm 2,4\%$.

Гормональный статус женщин подгруппы «С», вагинальные биотопы которых содержали скудное количество лактобацилл, оказался полностью сопоставим по уровню гонадотропных гормонов со статусом у женщин двух предыдущих подгрупп. Средняя концентрация ФСГ, которая обеспечила адекватный фолликулогенез, составила $4,6 \pm 0,5$ МЕ/л. Уровень ЛГ в данной подгруппе в среднем составлял $4,9 \pm 0,3$ МЕ/л, эстрогенов – $46,4 \pm 6,5$ пг/мл. О произошедшей овуляции помимо данных УЗИ, свидетельствовала концентрация прогестерона, уровень которого в крови составлял $28,6 \pm 4,1$ нмоль/мл. Эстрогенная стимуляция вагинальных эпителиоцитов соответствовала III степени и составляла – $46,9 \pm 2,4\%$.

Следовательно, у обследованных практически здоровых молодых женщин концентрации гонадотропных гормонов соответствовали нормальным значениям, что обуславливало наличие у них двухфазного менструального цикла. Однако, несмотря на то, что половые гормоны секретировались яичниками в физиологических концентрациях, уровень эстрогенной насыщенности вагинального эпителия имел разную степень выраженности. Это обусловило формирование патогенетической закономерности, согласно которой высокая эстрогенная насыщенность вагинального эпителия является фактором, определяющим создание условий для максимальной колонизации лактобациллами вагинального биотопа, и, наоборот, низкая насыщенность эстрогенами вагинального эпителия способствует элиминации лактобацилл, угрожая развитием дисбиоза.

После использования интравагинального гормонального контрацептива у женщин каждой подгруппы произошло незначительное снижение концентраций гонадотропных гормонов, что объясняется подавляющим действием на них половых стероидов по принципу обратной отрицательной связи. Трехмесячное использование контрацептива не вызвало глубокой перестройки гормональной системы женщин, что подтверждается отсутствием достоверных изменений концентраций эстрадиола и прогестерона, которые оказались примерно равны исходным значениям (табл. 2).

Таблица 2

**Гормональный статус
женщин после использования интравагинального контрацептива**

Основные параметры гормонального статуса	Показатель	Абсолютное число женщин (n=30)							Всего
		до использования контрацептива			Всего	после использования контрацептива			
		«А» n=14	«В» n=9	«С» n=7		«А» n=15	«В» n=15	«С» n=0	
1	2	3	4	5	6	7	8		
ФСГ (МЕ/л)	M ±m	5,5 ±0,8	4,4 ±0,4	5,3 ±0,9	4,9 ±0,4	5,2 ±0,3	3,8 ±0,3	4,5 ±0,7	4,7 ±0,2
ЛГ (МЕ/л)	M ±m	5,2 ±0,4	4,4 ±0,5	4,9 ±0,7	4,8 ±0,3	4,8 ±0,2	4,0 ±0,2	4,0 ±0,8	4,5 ±0,2
Прогестерон (нмоль/л)	M ±m	20,4 ±3,6	26,6 ±2,0	23,9 ±3,9	24,0 ±1,7	21,9 ±1,7	26,9 ±4,0	24,4 ±14,0	23,8 ±1,8
Эстрадиол (пг/мл)	M ±m	48,7 ±6,5	49,4 ±4,8	54,2 ±11,6	49,8 ±3,6	52,9 ±5,0	43,5 ±7,8	46,7 ±25,0	49,6 ±3,6
КПИ (%)	M ±m	75,1 ±1,9	61,2 ±3,3	49,1 ±5,1	62,5 ±2,3	73,5 ±1,7	62,4 ±3,8	66,6 ±11,2	69,3 ±1,8
p		p ₄₋₈ < 0,05							

У женщин подгруппы «А» на фоне интравагинального контрацептива отмечено незначительное, статистически не подтвержденное повышение концентрации эстрадиола и прогестерона. Показатель КПИ также несколько снизился по сравнению с исходным значением (с $75,1 \pm 1,9\%$ до $73,5 \pm 1,7\%$). Однако это снижение обусловлено пере-



ходом в подгруппу «А» 9 женщин, ранее входивших в подгруппу «В», у которых уровень КПИ вырос с $66,6 \pm 5,1\%$ до $69,5 \pm 2,5\%$. То есть фактически имеет место увеличение эстрогенной насыщенности клеток эпителия эстрогенами. Кроме того, на фоне контрацептива в подгруппе «А» удвоилось число женщин, имеющих КПИ от 70 до 80%, что свидетельствует о максимальной эстрогенной насыщенности вагинального эпителия.

В подгруппе «В» концентрация прогестерона в крови практически не изменилась, эстрадиола несколько снизилась (до $43,5 \pm 7,8$ пг/мл). Однако, эстрогенная насыщенность вагинального эпителия, хотя и незначительно, но повысилась: КПИ составил $62,4 \pm 3,8\%$ по сравнению с $61,2 \pm 3,3\%$. Выявленное противоречие между содержанием эстрадиола в крови и проявлением его локального воздействия на вагинальные эпителиоциты мы связываем с дополнительным непосредственным местным воздействием эстрогенных компонентов интравагинального гормонального контрацептива.

Гормональный статус женщин подгруппы «С» характеризовался несколько более сниженным средним уровнем не только гонадотропных гормонов, но также эстрадиола, разброс концентрации которого у разных женщин находился в пределах от 24,7 до 74,6 пг/мл. Однако, как и в подгруппе «В», сниженное содержание эстрогенов в крови дополнялось локальным влиянием этинилэстрадиола, поступающего из вагинального кольца. Поэтому величина кариопикнотического индекса отчетливо увеличилась с $49,1 \pm 5,1\%$ до $66,6 \pm 11,2\%$.

Таким образом, использование интравагинального гормонального контрацептива сопровождается некоторым угнетением гипофизом гонадотропных гормонов. Однако уже в следующем цикле после отмены контрацептива восстанавливается овуляторный цикл и сохраняется достоверное увеличение КПИ в группе в целом (с $62,5 \pm 2,3$ до $69,3 \pm 1,8$; $p < 0,05$), следовательно, и оптимальная для жизнедеятельности лактобацилл концентрация гликогена.

На фоне приема в течение 3 месяцев перорального низкодозированного гормонального препарата закономерности изменения уровня гонадотропных и яичниковых гормонов были аналогичными таковым при использовании интравагинального контрацептива и не носили статистически достоверного характера. Статистически значимые изменения отмечены со стороны КПИ как в группе в целом, так и в подгруппе «А», что детально отражено в табл. 3.

Таблица 3

**Гормональный статус
женщин после использования таблетированного контрацептива (n=30)**

Основные параметры гормонального статуса	Показатель	Абсолютное число женщин (n=30)							
		до использования контрацептива			Всего	после использования контрацептива			Всего
		«А» n=14	«В» n=9	«С» n=7		«А» n=15	«В» n=15	«С» n=0	
		1	2	3	4	5	6	7	8
ФСГ (МЕ/л)	M ±m	5,1 ±0,5	6,3 ±1,0	4,2 ±0,6	5,2 ±0,4	5,6 ±0,8	4,8 ±0,5	0	5,2 ±0,5
ЛГ (МЕ/л)	M ±m	5,0 ±0,4	6,3 ±0,9	4,8 ±0,4	5,4 ±0,3	5,0 ±0,5	5,4 ±0,6	0	5,2 ±0,4
Прогестерон (нмоль/л)	M ±m	32,4 ±4,1	37,4 ±5,2	31,4 ±6,0	33,7 ±2,8	29,7 ±2,7	32,1 ±3,4	0	30,9 ±2,1
Эстрадиол (пг/мл)	M ±m	43,2 ±4,4	48,2 ±2,8	42,0 ±8,0	44,4 ±3,7	49,7 ±5,7	40,2 ±4,6	0	44,9 ±3,7
КПИ (%)	M ±m	68,8 ±2,4	58,1 ±3,6	45,8 ±2,6	60,2 ±2,4	75,5 ±2,1	56,0 ±2,3	0	65,7 ±2,4
p		p ₁₋₂ ; p ₁₋₅ ; p ₄₋₈ ; <0,05							



В подгруппе «А» КПИ достоверно вырос (с $68,8 \pm 2,4\%$ до $75,5 \pm 2,1\%$; $p < 0,05$), в отличие от отрицательной динамики в аналогичной подгруппе на фоне интравагинального контрацептива, что объясняется стабильным составом женщин в этой подгруппе. После применения перорального контрацептива подгруппа «А» увеличилась лишь на одну женщину, ранее входившую в подгруппу «В», в то время как в первой группе подгруппа «А» увеличилась более чем наполовину.

Таким образом, использование гормональных микродозированных контрацептивов, независимо от способа их применения, сопровождается незначительным снижением синтеза гонадотропных гормонов, что, в свою очередь, подавляет овуляцию, на чем и основан их контрацептивный эффект. Однако, несмотря на это, у каждой женщины в отдельности повышается эстрогенная насыщенность клеток вагинального эпителия, что может быть обусловлено влиянием синтетических стероидов – компонентов гормональных контрацептивов, активность которых превосходит естественные аналоги в 80-300 раз. Воздействие этинилэстрадиола на эпителиоциты влагалища активизирует их метаболизм с накоплением в них концентрации гликогена, что благоприятно отражается на преимущественном размножении в вагинальном биотопе лактобациллярной микрофлоры. Вместе с тем гликоген является питательным субстратом не только для постоянной микрофлоры влагалищного биотопа, обеспечивающей нормоценоз, но также и для дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что является фактором риска развития кандидозного вульвовагинита.

Литература

1. Анкирская, А. С. Бактериальный вагиноз / А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 10-13.
2. Арсеньева, М.Г. Кольпоцитологическое исследование в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 1977. – 367 с.
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера, 2003.- 312 с.
4. Сидорова, И. С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. А. Воробьев, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология. -2005. – № 2. – С. 7-9.
5. Bjarnadottir, R. I. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol / R. I. Bjarnadottir, M. Tuppurainen, S. R. Killick // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186, № 3. – P. 389-395.
6. Calderoni, M. E. Combined hormonal contraception / M. E. Calderoni, S. M. Coupey // Adolesc. Med. Clin.-2005. – Vol.16, №3. – P.517-537.
7. Dieben, T. O. M. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring / T. O. M. Dieben, F. J. M. E Roumen, D. Apter // Obstet. Gynecol.-2002.-Vol.100, №3.-P.585-593.
8. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial / K. Oddsson [et al.] // Contraception. – 2005. – Vol. 71, № 3. – P. 176-182.
9. Forinash, A. B. New hormonal contraceptives: a comprehensive review of the literature / A. B. Forinash, S. L. Evans // Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 23, № 12. – P. 1573-1591.
10. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora / D. A. Eschenbach [et al] // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 30, № 6. – P. 901-907.
11. Kasmar, J. E. New contraception options / J. E. Kasmar // Med. Health. R. I. – 2003. – Vol. 86, № 1. – P. 6-8.
12. Szarewski, A. High acceptability and satisfaction with NuvaRing use / A. Szarewski // Eur. J. Contracept. Reprod. Health. Care. – 2002. –Vol. 7, suppl. 2. – P. 31-36.
13. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication / C. H. Verhoeven [et al.] // Contraception. – 2004. – Vol. 69, № 2. – P. 129-132.



THE INFLUENCE OF MICRO DOSING ESTROGEN-PROGESTIN DRUGS ON THE HORMONAL STATUS OF WOMEN

V.S. ORLOVA¹
YU.I. NABEREZHNEV¹
N.N. KOZHUHAR

¹*Belgorod National
Research University*

²*Regional clinical hospital of
Prelate Iosafa, Belgorod*

e-mail: valent.or@yandex.ru

A study carried out into the hormonal status in 60 healthy women, taking micro dosed estrogen-progestin contraceptives: 30 women used intra vaginal a ring and 30 – tablet forms. Analysis of their hormonal homeostasis were also made and in 2 stages – before the beginning of contraceptives use and after a three-monthly term of its use. It was established that the use of the hormonal micro dosed contraceptives, irrespective of the method of its application is accompanied by an insignificant decrease in the syntheses of gonadotropic hormones that in turn suppresses ovulation. However, in spite of all this, in separate cases woman experienced a considerable raises in estrogenic saturation in the vaginal epithelium cells, this which is favorably reflected in the primary reproduction of vaginal biotope in lactobacillus microflorae. At the same time glycogen is a nutritious substrate not only for the constant vaginal microfloral biotope, responsible for normal vaginal floral balance, but also for yeast-like microorganisms of species *Candida*, that is risk factor of development vulvovaginal candidiasis.

Keywords: micro dosed estrogen-progestin contraceptives, gonadotropin, estradiol, progesterone, karyopyknotic index.



КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 312.241:616-055.2.13-005(075.8)

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЧАСТОТЕ СОКРАЩЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

В.Н. ФЕДОРЕЦ¹
В.А. ДУЛЬСКИЙ²
К.Л. КОЗЛОВ¹
Н.А. ГРУЗДЕВ¹

¹*Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

²*Иркутский
государственный
медицинский университет*

e-mail: ibg@gerontology.ru

Цель работы – изучить выживаемость женщин пожилого и старческого возраста в зависимости от частоты сокращения желудочков по данным ЭКГ покоя. Проведено проспективное наблюдение и мониторинг фатальных событий от всех причин у 2128 женщин в возрасте от 60 лет и старше. Анализ выживаемости проведен по методу Kaplan-Meier.

Ключевые слова: женщины пожилого и старческого возраста, частота сокращения желудочков, выживаемость.

Введение. Во второй половине прошлого столетия были получены научные доказательства влияния частоты сердечных сокращений на продолжительность жизни [4, 8]. Более того, неоднократно при проведении многофакторного анализа было показано, что частота сердечных сокращений является независимым предиктором смертности, в том числе после коррекции на демографические и клинические показатели (включая АД) [6, 9].

В исследовании X. Jouven и соавт. (2005) частота сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке была исследована у 5713 работающих мужчин в возрасте от 42 до 53 лет без известных (или подозреваемых) сердечно-сосудистых заболеваний. Смертность от всех причин, внезапная и невнезапная смертность от острого инфаркта миокарда увеличивались с увеличением частоты сердечных сокращений и оставались значимо повышенными после поправок на толерантность к физической нагрузке, воз-

раст, сахарный диабет, систолическое АД, индекс массы тела, уровень физической активности и другие факторы [5].

A. Diaz и соавт. (2005) обследовали 24913 мужчин и женщин с подозреваемой или доказанной ИБС. Медиана периода наблюдения составила 14,7 лет. Как общая, так и сердечно-сосудистая смертность прямо зависела от частоты сердечных сокращений в покое. Предсказательная ценность ЧСС не зависела от сопутствующей артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, снижения фракции выброса левого желудочка и количества пораженных коронарных сосудов [3].

В России, в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины Росмедтехнологий в разные годы, проводились одномоментные исследования, включавшие в общей сложности 10109 мужчин и 4668 женщин в возрасте от 35 лет и старше. Накопленные данные в последующем были объединены и проанализированы с целью оценки влияния частоты пульса на прогноз. Максимальное время наблюдения составило 27 лет для мужчин и 22 года для женщин. Было показано, что частота пульса является независимым фактором риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности в том числе [1].

Все вышеприведенные результаты были получены при длительных наблюдениях у лиц разных возрастных групп, без выделения пожилого и старческого возраста. Как правило, исследователи ограничивались расчетом относительного риска фатальных событий и отношения шансов.

Анализ выживаемости у женщин пожилого и старческого возраста при различной частоте сокращения желудочков в доступной литературе не встретился, что и предопределило наш интерес к данной проблеме.

Целью исследования явилось изучение показателей выживаемости у женщин пожилого и старческого возраста при различной частоте сокращения желудочков (ЧСЖ) (медиана периода наблюдения составила 10,9 лет).

Материал и методы. Материалом работы послужили данные, полученные при проведении ЭКГ исследования в 12 общепринятых отведениях среди женщин 60 лет и старше. ЧСЖ рассчитывали за 10 секунд с регистрацией ЭКГ. Мониторинг фатальных событий от всех причин осуществляли на основании выкопировки данных из «Врачебного свидетельства о смерти» (ф. 106/у) и акта о смерти из книги «Записей актов гражданского состояния» населения, прописанного на территории района.

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа STATISTICA (StatSoft, USA). Использовались стандартные методы описательной статистики (оценка нормальности распределения по критерию Shapiro-Wilk, расчет медианы, квартилей). Анализ выживаемости проведен по методу Kaplan-Meier. Значимость различий кривых выживаемости при различной частоте сокращения желудочков оценивалась с помощью методов Gehan's Wilcoxon Test, Cox's F-Test, Cox-Mantel Test, Peto & Peto Wilcoxon Test, Log-Rank Test.

Полученные результаты и их обсуждение. Анализ проведен среди 2128 женщин 60 лет и старше (медиана 68 лет, интерквартильный размах от 64 до 72 лет).

Первоначально все включенные в исследование женщины были распределены на 7 групп согласно ЧСЖ в покое (1 группа: менее 55 в 1 мин.; 2 гр.: 55-59 в 1 мин.; 3 гр.: 60-64 в 1 мин.; 4 гр.: 65-69 в 1 мин.; 5 гр.: 70-74 в 1 мин.; 6 гр.: 75-79 в 1 мин.; 7 гр.: 80 и более в 1 мин.).

Результаты проведенного в данных группах анализа выживаемости представлены на рис. 1. Кривые выживаемости имели статистически значимые различия ($\chi^2=25,1$; $p=0,0003$). Наилучшая выживаемость наблюдалась у женщин с ЧСЖ 50-59 в 1 мин. Наименьшая выживаемость отмечалась при ЧСЖ 80 и более в 1 мин. Остальные кривые выживаемости имели сходное промежуточное расположение (рис. 1).



Обращала на себя внимание кривая выживаемости, соответствующая значениям ЧСЖ менее 55 в 1 мин, которая располагалась далеко от кривой выживаемости, соответствующей ЧСЖ 55-59 в 1 мин. и приближалась к кривой, соответствующей ЧСЖ 75-79 в 1 мин. (рис. 1).

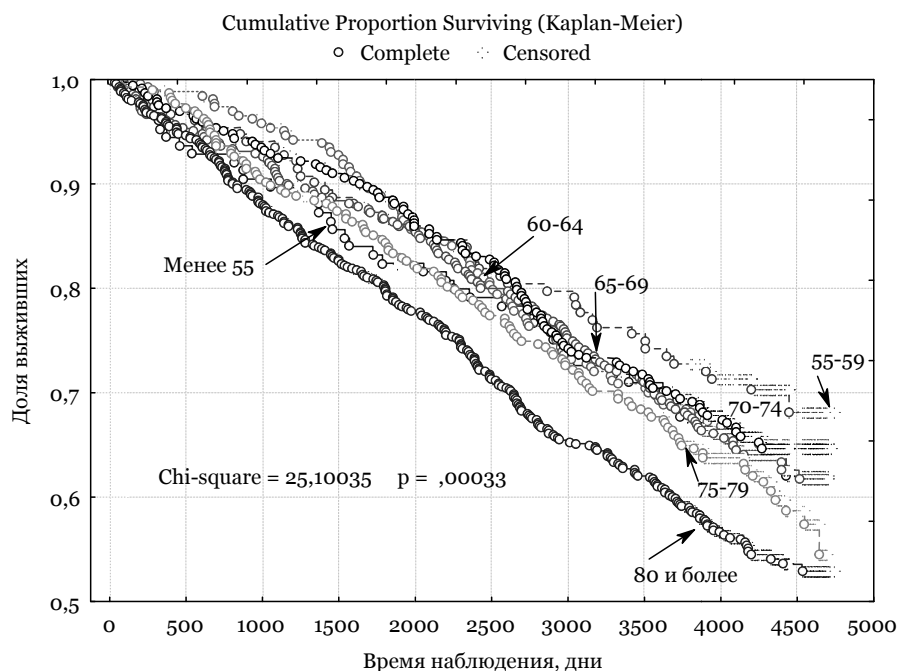


Рис. 1. Кривые выживаемости Kaplan-Meier в зависимости от ЧСЖ

В связи с этим было проведено сравнение двух кривых выживаемости – для ЧСЖ менее 55 в 1 мин. и для ЧСЖ 75-79 в 1 мин. (рис. 2). Значимых различий этих двух кривых выживаемости получено не было ни при одном из способов сравнения (Gehan's Wilcoxon Test $p=0,70$; Cox's F-Test $p=0,28$; Cox-Mantel Test $p=0,53$; Peto & Peto Wilcoxon Test $p=0,63$; Log-Rank Test $p=0,53$).

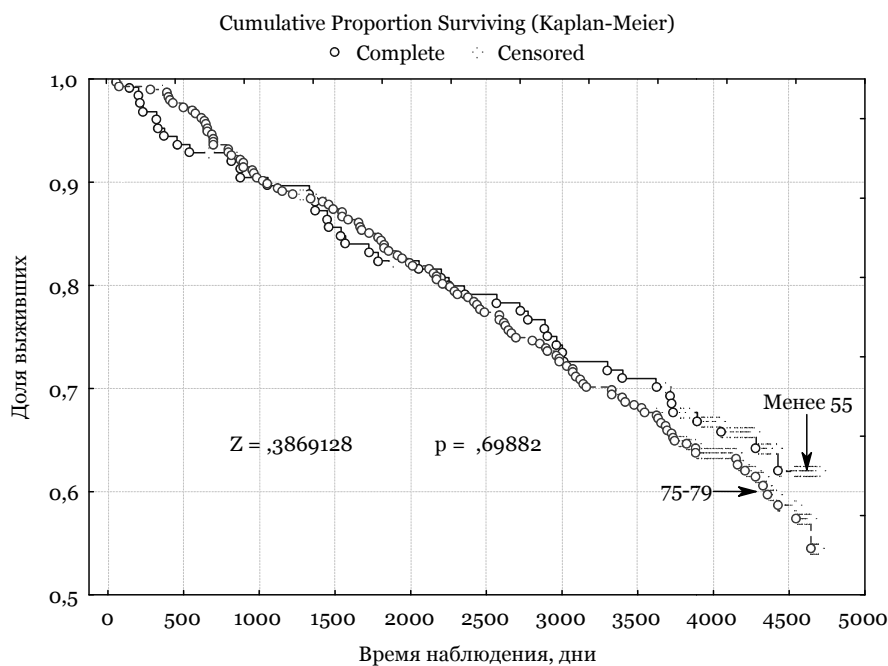


Рис. 2. Кривые выживаемости Kaplan-Meier для групп с ЧСЖ менее 55 в 1 мин. и 75-79 в 1 мин

Отсутствие значимых различий позволило объединить группу с ЧСЖ менее 55 в 1 мин. с группой с ЧСЖ 75-79 в 1 мин. С кривой выживаемости для ЧСЖ 80 и более в 1 мин. кривые выживаемости для ЧСЖ менее 55 в 1 мин и для ЧСЖ 75-79 в 1 мин. не различались ($p > 0,05$), в связи с чем были объединены.

Кривые выживаемости для ЧСЖ 60-64, 65-69 и 70-74 в 1 мин. также значимо не различались ($p > 0,1$), что позволило их объединить.

Таким образом, сравнительному анализу кривых выживаемости по Kaplan-Meier были подвергнуты три группы женщин: 1 гр. – с ЧСЖ 55-59 в 1 мин.; 2 гр. – с ЧСЖ 60-74 в 1 мин.; 3 гр. – с ЧСЖ менее 55 в 1 мин. и 75 и более в 1 мин. (рис. 3).

Наибольшая выживаемость наблюдалась в группе женщин с ЧСЖ 55-59 в 1 мин. При ЧСЖ от 60 до 74 кривая выживаемости визуально располагалась ниже, однако различия не достигли статистической значимости (Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,31$; Cox's F-Test $p = 0,09$; Cox-Mantel Test $p = 0,26$; Peto & Peto Wilcoxon Test $p = 0,31$; Log-Rank Test $p = 0,26$).

Ниже всех кривых располагалась кривая выживаемости для группы с ЧСЖ менее 55 и 75 и более в 1 мин. Выживаемость при данной ЧСЖ была статистически значимо хуже, чем при ЧСЖ 55-59 в 1 мин (Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,006$; Cox's F-Test $p = 0,001$; Cox-Mantel Test $p = 0,005$; Peto & Peto Wilcoxon Test $p = 0,005$; Log-Rank Test $p = 0,004$) и при ЧСЖ 60-74 в 1 мин. (Gehan's Wilcoxon Test $p = 0,0002$; Cox's F-Test $p = 0,0003$; Cox-Mantel Test $p = 0,0003$; Peto & Peto Wilcoxon Test $p = 0,0002$; Log-Rank Test $p = 0,0003$) (рис. 3).

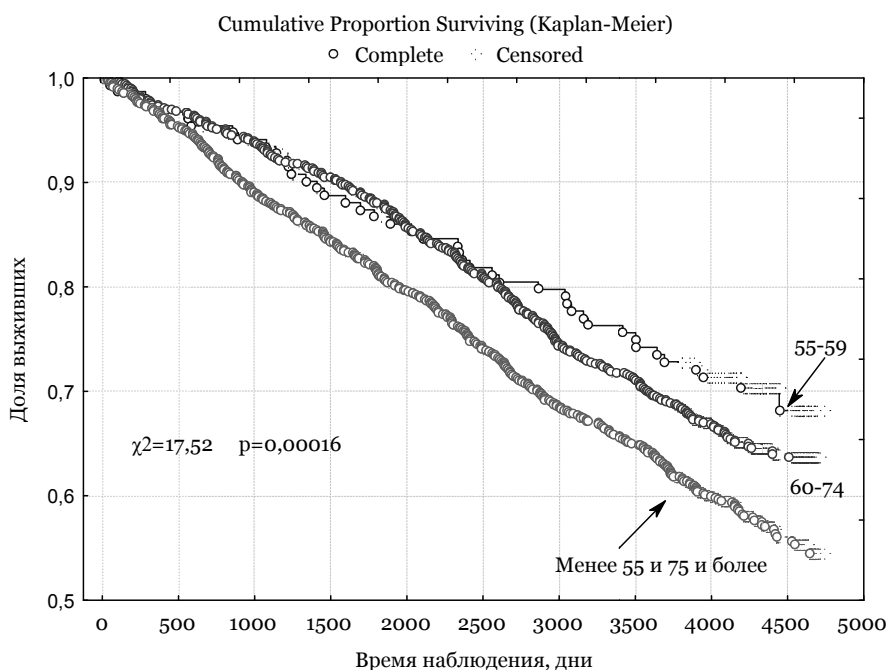


Рис. 3. Кривые выживаемости Kaplan-Meier женщин пожилого и старческого возраста при ЧСЖ 55-59; 60-74, менее 55 и 75 и более в 1 мин.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования подтвердили наличие взаимосвязи между частотой сокращения желудочков и выживаемостью. Однако если для общей популяции уровень, после которого увеличивается относительный риск фатального исхода, составляет 80 ударов и выше [1, 4, 7], то согласно данным настоящего исследования у женщин пожилого и старческого возраста выживаемость снижается



при ЧСЖ 75 ударов и выше. Кроме того, у этой категории пациентов зафиксирована низкая выживаемость и при частоте сокращения желудочков ниже 55 в 1 минуту, что позволяет рассматривать данную частоту в качестве фактора неблагоприятного прогноза.

Выводы:

1. Наилучшая выживаемость у женщин пожилого и старческого возраста наблюдается при частоте сокращения желудочков 55-59 в 1 мин.
2. Наименьшая выживаемость у женщин пожилого и старческого возраста наблюдается при частоте сокращения желудочков 75 и более в 1 мин.
3. При частоте сокращения желудочков менее 55 выживаемость также низкая и соответствует показателям при ЧСЖ 75 и более в 1 мин.

Литература

1. Шальнова, С.А. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.А. Шальнова [и др.] // Кардиология. – 2005. – №10. – С.45-50.
2. Carney, R.M. Nighttime heart rate and survival in depressed patients post acute myocardial infarction / R.M. Carney (and oth.) // Psychosom. Med. – 2008. – Vol. 70. – № 7. – P. 757-763.
3. Diaz, A. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz, M.G. Bourassa, M.-C. Guertin // Eur. Heart J. – 2005. – Vol.26. – P. 967-974.
4. Fox, K. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, J.S. Borer, A.J. Camm // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.50. – P. 823-830.
5. Jouven, X. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J.-P. Empana, P.J. Schwartz // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol.352. – P. 1951-1958.
6. Kovar, D. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? / D. Kovar, C.P. Cannon, J.H. Bentley // Clin. Cardiol. – 2004. – Vol.27. – P. 80-86.
7. Palatini, P. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations / P. Palatini, E. Casiglia, P. Pauletto // Hypertension. – 1997. – Vol.30. – P. 1267-1273.
8. Palatini, P. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease / P. Palatini, S. Julius // Clin. Exp. Hypertens. – 2004. – Vol. 26. – P. 637-644.
9. Palatini, P. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy / P. Palatini, A. Benetos, S. Julius // Drugs. – 2006. – Vol.66. – P. 133-144.

SURVIVAL RATE OF OLDER WOMEN IN DEPENDENCE OF HEART RATE

V.N. FEDORETS¹

V.A. DULSKY²

K.L. KOZLOV¹

N.A. GRUZDEV¹

¹St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NMB of RAMS

²Irkutsk State Medical University

e-mail: ibg@gerontology.ru

Aim – to study the survival rate of older women in dependence of heart rate. Prospective supervision and monitoring of fatal events over 2128 women aged 60 years and upward was carried out. Survival analysis performed by the Kaplan-Meier method.

Keywords: older women, heart rate, survival rate.

УДК 617.7

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДИСТРОФИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В.Х. ХАВИНСОН
С.В. ТРОФИМОВА
А.В. ГОРБУНОВ
Ю.Ю. ОСОКИНА

*Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

e-mail: ibg@gerontology.ru

В статье изложены данные об оценке эффективности применения современных пептидных биорегуляторов в комплексном лечении возрастной макулярной дистрофии (ВМД) у людей пожилого и старческого возраста. Лечение ВМД – важная проблема современной медицины. Было проанализировано влияние пептида нормофтала в комплексной терапии ранней стадии «сухой» формы ВМД. Отмечалась положительная динамика в виде улучшения зрительных функций.

Ключевые слова: возраст, ВМД, пептид, нормофтал.

За последние десятилетия значительно возросло количество больных возрастной макулярной дистрофией (ВМД). ВМД является одной из главных причин слабо зрения и слепоты в пожилом возрасте [4, 5, 12]. Это происходит в связи с увеличением продолжительности жизни, с одной стороны, с другой – значительным «омоложением» дистрофических процессов в сетчатке. На фоне возрастной соматической патологии низкие зрительные функции существенно влияют на адаптационные возможности людей старшей возрастной группы, что негативно отражается на их качестве жизни. Поэтому изучение вопроса течения и терапии данного заболевания у пожилых людей стало особенно актуальным. В связи с этим разработка эффективных и доступных методов лечения заболевания у больных пожилого и старческого возраста является чрезвычайно важной задачей как офтальмологии, так и гериатрии [2, 8].

Перспективным направлением в лечении данного заболевания является пептидная биорегуляция. Пептиды оказывают выраженное тканеспецифическое действие [6, 7, 9], обладают способностью индуцировать синтез поврежденных или недостающих белков и могут рассматриваться как препараты, способные обеспечить постоянство гомеостаза, тем самым оказывая геропротекторное действие на организм. Опыт применения пептидных биорегуляторов на протяжении 25 лет показал высокую эффективность данной группы лекарственных средств в различных областях медицины, в том числе и офтальмологии [3, 8, 10, 11].

Наиболее известным и широко применяемым пептидным биорегулятором в офтальмологии является ретиналамин [9]. Проведенные исследования показали, что ретиналамин наиболее эффективен при лечении преддисциформной стадии ВМД, неэкссудативных формах дистрофий и формах с преимущественными изменениями в пигментном эпителии сетчатки [1, 3]. В настоящее время в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН на основе анализа аминокислотного состава комплексного пептидного препарата ретиналамин создан новый пептидный биорегулятор, синтетический дипептид – нормофтал, обладающий ретинопротекторным действием. Результаты экспериментальных исследований показали, что нормофтал уменьшает воздействие различных повреждающих факторов на сетчатку и ускоряет регенерацию ее клеточных элементов. Сейчас данный препарат выпускается в виде биологически активной добавки к пище.

Цель исследования: оценить эффективность действия нормофтала в комплексной терапии пептидными биорегуляторами у больных с «сухой» формой возрастной макулярной дистрофии.



Материалы и методы исследования. Проведено обследование 78 пациентов (148 глаз). Под наблюдением в качестве основной группы находились 53 пациента (100 глаз) с сухой формой ВМД в возрасте от 59 до 87 лет, из них 19 мужчин (36%) и 34 женщины (64%). Контрольную группу в исследовании составили 25 человек (48 глаз) с сухой формой ВМД в возрасте от 60 до 85 лет: 8 мужчин (32%) и 17 женщин (68%).

Все пациенты (основная и контрольная группа) получали курс биорегулирующей терапии – ретиналамин (5 мг) парабульбарно, кортексин (10 мг) внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Пациенты основной группы (53 человека) по окончании курса инъекций в качестве поддерживающей терапии получали перорально нормофталь во время еды по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней. Пациенты контрольной группы (25 человек) получали курс пептидной биорегуляции без нормофтала.

Все пациенты до и по окончании курса лечения, а также через 3 месяца после проведенной терапии нормофтальмом были обследованы с помощью стандартных офтальмологических методик: визометрии, статической компьютерной периметрии, биомикроскопии оптических сред глаза, офтальмоскопии глазного дна, электрофизиологического исследования сетчатки (электроретинография (ЭРГ) общая и макулярная).

Результаты исследования. Пациенты с ВМД на момент первичного осмотра страдали данным заболеванием на протяжении 3 и более лет. Распределение по видам рефракции было следующим: миопия была диагностирована на 37 глазах (25,0%), гиперметропия – на 59 глазах (39,9%) и эмметропия на 52 глазах (35,1%). Сопутствующие заболевания глаз были выявлены у 84,6% больных: начальная катаракта (на 92 глазах – 62,2%), гипертоническая ангиопатия сетчатки (на 111 глазах – 75,0%), атеросклеротическая ангиопатия сетчатки (на 118 глазах – 79,7%), периферическая хориоретинальная дистрофия (на 15 глазах – 10,1%), миопия высокой степени (на 8 глазах – 5,4%), открытоугольная глаукома I стадии, компенсированная бета-блокаторами (на 4 глазах – 2,7%), послеоперационная афакия у 3 пациентов (на 3 глазах – 2,0%). Большинство пациентов, кроме офтальмологических заболеваний, имели отягощенный соматический анамнез: гипертоническая болезнь – у 59 человек (75,6 %) и ишемическая болезнь сердца – у 47 человек (60,3%).

Острота зрения больных с ВМД соответствовала степени дистрофического процесса сетчатки. Так, острота зрения 0,1 и ниже была на 23 глазах (15,5%), 0,2-0,4 – на 38 глазах (25,7%), 0,5-0,7-на 52 глазах (35,1%), 0,8-1,0 – на 35 глазах (23,7%). Статическая компьютерная периметрия выявила наличие центральных скотом в 85,47 % случаев.

Результаты макулярной ЭРГ подтверждали ухудшение функций сетчатки у всех 78 пациентов. Было выявлено значительное снижение амплитуды волны «А», отражающей амплитудную активность фоторецепторов. Амплитудная активность биполярных клеток в обеих группах была на уровне нижней границы нормы. Время латентности I и II нейронов было увеличено в обеих группах. Общая ЭРГ также выявила снижения ниже нормы амплитудной активности клеток сетчатки.

Проведенный курс лечения пептидными биорегуляторами способствовал повышению зрительных функций и улучшению общего состояния у всех пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Динамика остроты зрения у пациентов с ВМД

Время наблюдения	Контрольная группа (n =48)	Основная группа (n=100)
До лечения	0,42 ± 0,02	0,41 ± 0,02
После лечения	0,49 ± 0,06	0,48 ± 0,02
Через 3 месяца	0,52 ± 0,02	0,57 ± 0,02

Примечание: n – количество глаз.

После курса лечения было отмечено повышение остроты зрения на 85 глазах (57,4%), причем повышение остроты зрения на 0,2 отмечалось на 13 глазах (8,8%), и на 72 глазах (48,6%) – повышение остроты зрения на 0,1. Повышение остроты зрения в контрольной группе произошло на 31 глазу (64,6%); повышение остроты зрения на 0,2 на 4 глазах (8,3%), и на 0,1 на 27 глазах (56,3%), в остальных случаях острота зрения не изменилась; без динамики – 17 глаз (35,4%). В основной группе положительная динамика составила: повышение остроты зрения на 0,2 на 9 глазах (9,0 %), повышение остроты зрения на 0,1 на 54 глазах (54,0 %), без динамики на 37 глазах (37,0 %).

Через 3 месяца после лечения проводили повторное обследование всех пациентов (n = 148). Была выявлена положительная динамика остроты зрения в 70,9% случаев (105 глаз). По сравнению с данными сразу по окончании лечения у пациентов контрольной группы на 5 глазах (10,4%) острота зрения повысилась на 0,2, на 25 глазах (52,1%) острота зрения повысилась на 0,1 на 13 глазах (27,1%) – осталась без видимой динамики, на 5 глазах (10,4%) она снизилась до исходных значений. У пациентов основной группы на 75 глазах (75,0%) отмечалось улучшение зрительных функций, повышение остроты зрения на 0,2 на 12 глазах (12,0%), на 0,1 на 63 глазах (63,0%), и только на 3 глазах (3,0%) острота зрения снизилась до исходных значений (табл. 2).

Необходимо отметить, что ни в одном случае не произошло снижения зрительных функций по сравнению с результатами обследования зрительных функций до лечения.

Таблица 2

**Динамика остроты зрения у пациентов с ВМД
при применении *нормофтала***

Динамика остроты зрения	Сразу послелечения (%)		Через 3 месяца после лечения нормофталом (%)	
	Контрольная группа (n =48)	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n =48)	Основная группа (n=100)
Повышение на 0,2	8,3	9,0	10,4	12,0
Повышение на 0,1	56,3	54,0	52,1	63,0
Без динамики	35,4	37,0	27,1	22,0
Снижение	-	-	10,4	3,0

Динамика показателей компьютерной статической периметрии представлена в табл. 3. На 143 глазах (96,45%) отмечалось уменьшение площади центральной скотомы и переход абсолютных скотом в относительные. Так, количество норма-тест-объектов возросло сразу после лечения в контрольной группе с 79,7 до 81,1%, в основной группе с 79,2% до 81,9%, а количество абсолютных скотом уменьшилось в контрольной группе с 6 до 3,8%, в основной группе – с 4,4% до 3,3%. Достигнутый положительный эффект сохранялся и через 3 месяца.



Таблица 3

**Результаты статической компьютерной периметрии у пациентов
с ВМД при применении нормофтала**

Характеристика поля зрения	Количество тест-объектов в поле зрения (%)					
	До лечения		После лечения		Через 3 месяца после лечения нормофталам	
	Контрольная группа (n=48)	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=48)	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=48)	Основная группа (n=100)
Норма	79,7	79,2	81,1	81,9	82,0	82,7
Скотомы 1-го порядка	9,8	10,3	10,1	9,6	10,3	9,1
Скотомы 2-го порядка	4,5	5,7	5,0	5,2	4,1	4,1
Абсолютные скотомы	6,0	4,4	3,8	3,3	3,6	4,1

Таблица 4

**Показатели общей и локальной (макулярной) электроретинографии
у пациентов с ВМД**

Показатель		Норма	До лечения		После лечения		Через 3 месяца после лечения нормофталам	
			Контрольная группа (n=48)	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=48)	Основная группа (n=100)	Контрольная группа (n=48)	Основная группа (n=100)
Общая волна «А»	МК В	30-60	30,3±0,9	30,1±1,0	31,5±0,6	32,2±0,7*	32,3±0,7	33,4±0,3*
	МС	15-25	27,1±1,5	26,5±1,8	26,6±1,2	25,9±1,5	26,4±1,5	25,6±1,2
Общая волна «В»	МК В	200-400	219,5±11,6	217,9±10,6	235,8±11,7	234,8±11,9	229,9±11,9	232,3±11,3
	МС	37-50	57,7±1,8	58,0±1,6	54,3±1,6	55,1±1,2	53,5±1,3	53,5±1,7
Локальная волна «А»	МК В	5-7	2,3±0,1	2,1±0,9	3,7±0,2	3,5±0,3*	3,5±0,2	4,1±0,2*
	МС	15-20	24,3 ±1,4	24,7 ±0,5	18,7±1,2	18,3±0,4	17,2±1,1	18,1±0,1*
Локальная волна «В»	МК В	10-20	10,8±0,5	10,4±0,7	11,7±0,5	11,9±0,3*	12,3±0,9	12,8±0,7
	МС	46-60	62,9±1,7	63,3±1,3	56,5±1,3	57,5±2,7*	59,5±1,8	60,9±1,3

Примечание: * p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем до лечения

Улучшение зрительных функций в результате лечения соответствовало динамике показателей электрофизиологических исследований функций сетчатки глаза (электроретинограммы – ЭРГ) сетчатки (табл. 4). Под действием ретиналамина и кортексина у всех пациентов было отмечено улучшение амплитудно-временных показателей локальной ЭРГ: достоверное повышение амплитудной активности и снижение времени латентности I и II нейронов. Амплитуда локальной волны «А» увеличилась в контрольной группе с $2,3 \pm 0,1$ мкВ до $3,7 \pm 0,2$ мкВ, волны «В» – с $10,8 \pm 0,5$ мкВ до $11,7 \pm 0,5$ мкВ; время проведения I нейрона снизилось с $24,3 \pm 1,7$ мС до $18,7 \pm 1,2$ мС, II нейрона – с $62,9 \pm 1,7$ мС до $56,5 \pm 1,3$ мС.

В основной группе также отмечается положительная динамика – увеличение амплитуды локальной волны «А» с $2,1 \pm 0,9$ мкВ до $3,5 \pm 0,3$ мкВ, волны «В» – с $10,4 \pm 0,7$ мкВ до $11,9 \pm 0,3$ мкВ; время проведения I нейрона снизилось с $24,7 \pm 0,5$ мС до $18,3 \pm 0,4$ мС, II нейрона – с $63,3 \pm 1,3$ мС до $57,5 \pm 1,7$ мС.

Через 3 месяца после окончания лечения нормофтальмом амплитудная активность фоторецепторов макулярной области в основной группе сохранялась достоверно более высокой, чем в контрольной группе (с $2,1 \pm 0,9$ мкВ до $3,5 \pm 0,3$ мкВ сразу после лечения ретиналамином и кортексином и $4,1 \pm 0,2$ мкВ через 3 месяца после лечения нормофтальмом). Время латентности соответствовало амплитудной активности фоторецепторов макулярной области основной группы пациентов – стало достоверно более низким, чем перед началом лечения (с $24,7 \pm 0,5$ мС до $18,3 \pm 0,4$ мС сразу после лечения ретиналамином и кортексином и $18,1 \pm 0,1$ мС соответственно через 3 месяца после лечения нормофтальмом).

Следует отметить, что, хотя амплитудные показатели общей ЭРГ были в пределах нормы (ближе к ее нижней границе), под влиянием нормофтала наблюдалось достоверное увеличение амплитуды волны «А» (с $30,1 \pm 1,0$ мкВ до $32,2 \pm 0,7$ мкВ сразу после лечения и $33,4 \pm 0,3$ мкВ через 3 месяца после окончания лечения нормофтальмом).

Таким образом, на основании показателей электрофизиологического исследования можно сделать вывод, что применение нормофтала приводит к более длительному улучшению процессов метаболизма в сетчатке и улучшению проведения импульсов между нейронами зрительного анализатора.

Закключение. Повышение качества зрения больных ВМД произошло в первую очередь за счет ретинопротекторного действия препарата, что подтверждалось показателями ЭРГ. У большинства пациентов отмечалось повышение остроты зрения и уменьшение площади центральной скотомы. Достигнутый положительный эффект был стабильным и сохранялся через 3 месяца после окончания лечения, что подтверждает положительное терапевтическое воздействие нормофтала на сетчатку глаз.

При применении нормофтала побочных реакций, осложнений или лекарственной зависимости выявлено не было, даже у лиц с неблагоприятным аллергологическим анамнезом. Препарат хорошо переносился больными, совместим со всеми лекарственными веществами, используемыми в комплексном лечении сопутствующих соматических заболеваний.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения нормофтала в продолжении терапии пептидными биорегуляторами у больных с ВМД.

Литература

1. Журавлева, Л.В. Сосудистые и дистрофические заболевания сетчатки глаза – эффективность ретиналамина // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии/ под ред. И.Б. Максимова, В.В. Нероева. – СПб.: Наука., 2007. – С.98-103.
2. Либман, Е.С. Эпидемиологические характеристики инвалидности вследствие основных форм макулопатий / Е.С.Либман, Р.А.Толмачев, Е.В.Шахова // Тезисы докл. II Всерос. семинара – «круглый стол». – Макула, 2006. – Ростов н/Д, 2006. – С.15-17.
3. Максимов, И.Б. Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии: применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении/ И.Б. Максимов, Г.В. Анисимова. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. – 88 с.



4. Максимов, И.Б. Биорегулирующая терапия – новое направление в современной клинической офтальмологии / И.Б. Максимов [и др.] // Российские медицинские вести. – 2003. – Т.8, №2. – С.17-20.
5. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва / под ред. А.М. Шамшиновой. – М.: Медицина, 2001. – 528 с.
6. Офтальмология: национальное руководство/ под ред. С.Э.Аветисова, Е.А.Егорова, Л.К.Мошетовой и др. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 944 с.
7. Трофимова, С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.В. Трофимова. – СПб. – 2003. – 40 с.
8. Трофимова, С.В. Регуляторное действие пептидов сетчатки / С.В.Трофимова, И.Б.Максимов, В.В.Нероев. – СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2004. – 160 с.
9. Хавинсон, В.Х. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии / В.Х.Хавинсон, С.В. Трофимова. – СПб.: ИКФ «Фолиант». – 2000. – 48 с.
10. Хавинсон, В.Х. Пептидные биорегуляторы и старение / В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов. – СПб.: Наука. – 2003. – 223 с.
11. Хавинсон, В.Х. Пептидная регуляция генома и старение / В.Х. Хавинсон [и др.]. М.: Изд-во РАМН, 2005. – 208с.
12. Klein,R. Changesinvisualacuityinpopulationovera 10– yearperiod. TheBeaverDamStudy / R.Klein(and oth.) // Ophthalmol. – 2001. – Vol.108. – P. 1757-1766.

MODERN ASPECTS OF THERAPY OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION IN ELDERLY AND SENILE AGE

**V.KH. KHAVINSON
S.V. TROFIKOVA
A.V. GORBUNOV
J.J. OSOKINA**

*St.Petersburg Institute
of Bioregulation and Gerontology,
NMB of RAMS*

e-mail: ibg@gerontology.ru

The treatment of age related macular degeneration (AMD) is an important problem in the medicine. There was analyzed the peptide influence of Normoftal in the complex therapy of early stage dry form of AMD. The positive dynamic was reveled in the increase of visual functions.

Keywords: age, AMD, peptide, normoftal

УДК616.379-008.64-08.614.253.8

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РАН У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Н.Ю. ЕПИФАНОВА¹
В.Л. ГОЛУБЕВА²

¹*Городская клиническая
больница, г. Подольск*

²*Филиал Российского
государственного медицинского
университета
«Научно-клинический центр герон-
тологии», г. Москва*

e-mail: ne_nato2007@mail.ru

Рассматриваются результаты лечения больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа, оперированных по поводу гнойно-некротических поражений нижних конечностей с длительно незаживающими в послеоперационном периоде ранами. Использование в комплексном лечении иммуномодуляторов нормализует клеточный иммунитет, фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, ускоряет процессы репарации раны, сокращает длительность госпитализации в стационаре.

Ключевые слова: сахарный диабет, незаживающая рана, иммунокоррекция, антилимфолин.

В настоящее время проблема лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей (ГНПНК) у больных с сахарным диабетом (СД) не утратила своей актуальности, что связано с увеличением пациентов, страдающих СД. Основную часть больных (95%) СД 2 типа составляют пациенты пожилого возраста [1, 2].

Распространенность язвенных дефектов на нижних конечностях у больных СД 2 типа в развитых странах составляет от 4 до 10% [3]. Около 85% поражений составляют трофические язвы стоп, у 15% больных развиваются абсцессы, флегмоны, остеомиелит, тендовагиниты, гнойные артриты и другие процессы [3, 4], которые требуют неотложного хирургического вмешательства. У 36,6 % больных с СД после оперативных вмешательств имеет место замедленное заживление, нагноение послеоперационных ран, образование свищей. В последнее время частота гнойных осложнений не имеет тенденции к снижению [5, 6].

Развитие гнойных осложнений у больных СД в послеоперационном периоде связано с нарушениями функции иммунной системы, проявляющимися в дисбалансе субпопуляций Т-лимфоцитов, угнетении функциональной активности нейтрофилов и моноцитов/макрофагов [7, 8].

Высокая частота развития гнойных осложнений, снижение активности репаративных процессов, вовлечение в патологический процесс факторов врожденного и клеточного иммунитета, свидетельствуют о необходимости включения в послеоперационном периоде у больных пожилого возраста СД 2 типа с длительно незаживающими ранами в комплекс лечения иммуномодулирующих препаратов, действие которых направлено на восстановление функционирования иммунной защиты, активизации процессов очищения раны и ее репарации. Общеизвестно, что в условиях гнойного воспаления трудно достичь состояния полной компенсации СД, повышенное содержание глюкозы в крови в свою очередь отрицательно влияет на фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. В таких условиях без поддержки иммуномодулирующими препаратами очень трудно создать условия для оптимального заживления ран.

Цель исследования: повысить эффективность лечения пожилых больных с СД 2 типа с длительно незаживающими послеоперационными ранами, используя в комплексной программе лечения иммуномодулирующие препараты, оказывающие влияние на Т-клеточное и врожденное звенья иммунитета.



Материалы и методы. Объектом исследования послужили пациенты в возрасте от 60 до 74 лет (средний возраст $68,57 \pm 8,37$ лет), страдающие СД 2 типа более 10 лет, с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы (СДС). Всего в исследовании участвовал 51 пациент.

Больные были госпитализированы в отделение гнойной хирургии больницы №2 г. Подольска с тяжелыми гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. Все пациенты перенесли хирургические вмешательства. Тактика хирургического лечения определялась распространением гнойно-некротического процесса. Тяжесть течения местного процесса была обусловлена недостаточной компенсацией гипергликемии, сопровождающейся поражением крупных и мелких сосудов, приводящим к трофическим нарушениям. В послеоперационном периоде у всех пациентов наблюдалась клиническая картина осложненного раневого процесса. В ранах отмечалось скудное гнойное или серозно-гнойное отделяемое, участки некротической ткани, слабые грануляции, налеты фибрина, отсутствовала краевая эпителизация раны.

Базовая терапия включала инсулинотерапию, дезагреганты, ангиопротекторы, антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию, местное лечение. Антибактериальную терапию назначали в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Иммунологическое исследование проводилось в среднем на $42,57 \pm 18,53$ сутки после оперативного вмешательства. Лечение начиналось после лабораторного обследования.

Показанием для назначения иммуномодуляторов было наличие длительно незаживающей послеоперационной раны, снижение показателей фагоцитоза более чем на 30-50% от нормы.

Основная группа (18) – больные СД 2 типа с ГНПНК с длительно незаживающими ранами, которым в послеоперационном периоде в комплекс лечения был включен антитимоцитарный иммуноглобулин (АТГ) – антилимфолин для внутривенного введения, его получают из плазмы крови коз, иммунизированных тимоцитами человека. Препарат содержит в своем составе IgG1 и IgG2, IgM [9]. В дозах до 1 мг/кг массы тела он оказывает мощное иммуностимулирующее действие на фагоцитарное звено иммунитета [9, 10]. АТГ назначали в дозе 0,5-0,8 мг/кг внутривенно капельно в 200-400 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Скорость введения – 30 капель в минуту. Перед введением препарата всем больным проводили пробу на индивидуальную переносимость чужеродного белка – внутривенно вводили 0,1 мл 1% раствора АТГ. При отсутствии местной и общей реакции в течение 10-15 минут начинали внутривенное введение лечебной дозы АТГ, с предварительным проведением биологической пробы. Курс лечения состоял из двух инфузий. Интервалы между инфузиями 1-2 дня.

Группу сравнения составили пациенты с СД 2 типа с ГНПНК с длительно незаживающими послеоперационными ранами, в комплекс лечения, которых был включен: синтетический дипептид L-глутамина-L-триптофан (тимоген) – 9 человек и 9 пациентов, которые получали синтетический регуляторный гексапептид (аргинил-α-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин) – тимогексин (имунофан). Тимоген назначали по 100 мкг 1 раз в сутки в/м в течение 10 дней, имунофан – по 50 мкг 1 раз в сутки в/м также в течение 10 дней.

Контрольную группу (15) составили пациенты (в возрасте $66,7 \pm 5,61$ лет), которые получали только базовую терапию.

Группы формировались методом случайной выборки, обеспечивающей равноценность по клиническим проявлениям заболевания и тяжести состояния пациентов. Клиническая эффективность комплексного лечения гнойных процессов у больных с длительно незаживающими послеоперационными ранами оценивалась на основании

клинических данных, в виде совокупности эффекта – нормализации показателей клеточного, гуморального и врожденного звеньев иммунитета, уменьшения площади и глубины раневой поверхности, длительности госпитализации.

Результаты исследования подвергались вариационно-статистической обработке в соответствии с общепринятыми принципами.

Обследование включало клинико-биологические тесты по стандартным методикам на автоматических анализаторах, включавшие параметры общего анализа крови, мочевины, креатинина, общего белка, билирубина, ионов крови, бактериоскопические и бактериологические методы, определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Иммунологическое обследование включало: Т-лимфоциты (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ клетки); активированные Т-лимфоциты (HLA-DR+ клетки), естественные киллеры (CD16+ клетки), В-лимфоциты (CD20+ клетки). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом лазерной проточной цитофлюориметрии с помощью моноклональных антител (фирма «Сорбент», Москва, Институт иммунологии). Сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Исследование ФЧ проводили путем подсчета с помощью светового микроскопа в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза, количества нейтрофилов (на 100 клеток), поглотивших стандартные частицы латекса ($d=1,5$ мкм) после 30 мин инкубации при 37° С. ФИ определяли путем подсчета частиц латекса поглощенных одним активным фагоцитом (нейтрофилом, моноцитом). Для мониторинга и контроля эффективности лечения гнойного процесса дополнительно исследовали методом иммуноферментного анализа концентрации в крови СРБ (СРБ-ИФА-БЕСТ) и α -ФНО (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ). У всех пациентов иммунологическое обследование проводили до начала лечения, на 10-е и 20-е сутки. Согласно тому, что значения нормальных иммунологических показателей варьируют в разных литературных источниках, в соответствии с правилами GLP («Good Laboratory Practice») каждая лаборатория должна сама определить для себя параметры норм, характерные для данной популяции (табл. 1).

Результаты и их обсуждение. У больных СД 2 типа, оперированных по поводу ГНПНК, наряду с плохим заживлением раневой поверхности в периферической крови определялась умеренно выраженная нормохромная анемия (Hb $105,2 \pm 14,60$ (г/л), эритроциты – $3,33 \pm 0,36$ ($\times 10^{12}$ /л), цветовой показатель – 1,0). У 95% больных общее содержание в крови лейкоцитов ($7,04 \pm 2,26 \times 10^9$ /л), относительное ($25,34 \pm 3,16$ %) и абсолютное ($1,6 \pm 0,43 \times 10^9$ /л) количество лимфоцитов, моноцитов ($6,7 \pm 3,25$ %), лейкоцитарная формула были в пределах нормы (миелоциты – 0, палочкоядерные лейкоциты $5,5 \pm 1,74$ (%), сегментоядерные $61,0 \pm 8,84$ (%)); температура в норме или субфебрильная. Об активности воспалительного процесса свидетельствовали клиническая картина состояния раны, повышенные показатели СРБ – $97,08 \pm 32,02$ мг/л ($n=0-8$ мг/л) и ФНО- α – $55,25 \pm 3,44$ пг/л ($n=0-6$ пг/л). У 13 больных (25%) на фоне повышенных цифр содержания в крови СРБ ФНО- α оставался в пределах нормы ($1,94 \pm 2,14$ пг/л).

Расширенное иммунологическое исследование выявило изменения во всех звеньях иммунной защиты (табл. 1). На фоне нормального содержания в крови CD3+ снижалось содержание CD3+CD4+, CD16+, CD4+/CD8+. Концентрация в крови IgM и IgG у 60% больных оставалась в норме, что говорит о слабом иммунном ответе, и только у 40% больных показатели IgM и IgG были повышены ($2,66 \pm 0,05$ и $22,03 \pm 1,09$, соответственно).



Таблица 1

**Динамика показателей врожденного, клеточного и гуморального звеньев
иммунитета у больных разных групп (M±m, n=51).**

Показатель	Норма	До лечения	10-е сутки			Контроль, через 10 суток	
			Тимоген	Имунофан	АТГ		
Лимфоциты, %	18-38	25,3±3,16	29,0±4,84	16,8±3,89	28,25±8,25	32,8±11,44	
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,2-3,0	1,7±0,43	2,5±1,05	1,7±0,22	2,1±0,36	1,7±0,52	
CD3+	%	55-80	63,1±3,49	64,8±2,48	65,3±1,47	68,7±3,07	66,2±2,92
HLA-DR+	%	7-15	8,2±2,97	10,4±2,05	10,8±1,47	10,2±3,86	11,4±2,05
CD3+CD4+	%	35-50	34,6±4,01	37,4±2,80	37,8±1,78	39,8±1,68	33,2±3,26
CD3+CD8+	%	20-30	28,4±1,47	27,2±1,46	26,8±1,08	27,8±1,78	29,0±1,93
CD4+/CD8+		1,1 – 2,5	1,1±0,19	1,4±0,14	1,4±0,10	1,4±0,87	1,14±0,18
CD16+	%	10-20	10,9±2,71	13,4±2,49	12,8±3,03	11,8±2,56	10,2±0,97
CD20+	%	5-20	15,4±4,24	13,2±2,03	16,5±0,50	17,6±2,33	13,2±5,03
IgG	мг/мл	8 –20	18,9±2,82	19,7±2,6	17,6±2,16	20,5±0,54	17,9±1,0
IgM	мг/мл	0,8-2,5	2,3±0,19	1,5±0,51	1,9±0,42	2,3±0,52	2,1±0,20
IgA	мг/мл	1– 3	2,5±0,30	2,3±0,17	2,5±0,23	2,6±0,22	2,5±0,28
ФЧ	%	60-80	54,3±11,94	62,7±6,5	65,2±4,78	65,2±13,17	53,6±4,96
ФИ		5-9	3,4±0,71	4,8±0,45	5,2±0,81	4,2±0,35	3,6±0,55
ФНО-α	пг/мл	0-6	35,5±23,78	22,8±6,31	14,2±4,23	14,7 ±5,21	27,9±9,38

У всех наблюдаемых нами больных (51 человек) имело место резкое снижение показателей врожденного звена иммунной защиты – ФЧ, ФИ. Так, снижение ФЧ в среднем до 44,71±9,49% (при норме 60–80%) отмечено у 25 человек, что составило половину обследованных пациентов. ФИ в 100% случаев был ниже нормы (в 1,5-3 раза) и в среднем составлял 3,39±0,71. Более чем у половины больных (54%) дефицит врожденного звена сочетался с дисфункцией Т-клеточного звена иммунитета.

Дисбаланс в системе Т-лимфоцитов говорит о глубоком иммунодефиците, который связан прежде всего с тяжелым затяжным течением гнойного процесса, протекающего на фоне нарушения кровообращения нижних конечностей, суб- и декомпенсированной гипергликемии (глюкоза в крови 13,16±1,48 ммоль/л), неадекватной антибактериальной терапии.

Анализ 51 истории болезни больных с длительно незаживающими послеоперационными ранами показал, что в 88% случаев лечения больных не производился забор раневого отделяемого для проведения бактериологического исследования и определения чувствительности к антибактериальным препаратам. Основной причиной отказа хирургов от данного исследования явился запоздалый ответ микробиологов. В среднем результаты посевов в отделение поступали на 8±0,1 сутки. Смена курсов антибактериальной терапии на протяжении всего периода лечения производилась «вслепую» от трех до пяти раз.

Результаты проведенных нами микробиологических исследований отделяемого из ран представлены на рис. 2 и в табл. 2. Активное взаимодействие с микробиологами позволяло нам уже на 3-и сутки иметь необходимую информацию о выделенном возбудителе, его чувствительности к антибактериальным препаратам, что давало возможность своевременно производить смену антибактериальной терапии. Как правило, один или несколько выделенных возбудителей обладали резистентностью к многим антибактериальным препаратам, что требовало назначения антибактериальных препаратов «резерва» (ванкомицин, имипенем/циластатин, меропенем, цефепим).

Таблица 2

Микроорганизмы, выделенные у больных СД 2 типа с длительно незаживающими ранами (n=51)

Возбудитель	%
Метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA)	19,0
Метициллинчувствительный золотистый стафилококк (MSSA)	14,3
Enterobacterspp.	4,8
Proteus mirabilis	4,8
Acinetobacter baumaniae	9,5
Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка)	23,8
Enterococcus faecalis	23,8

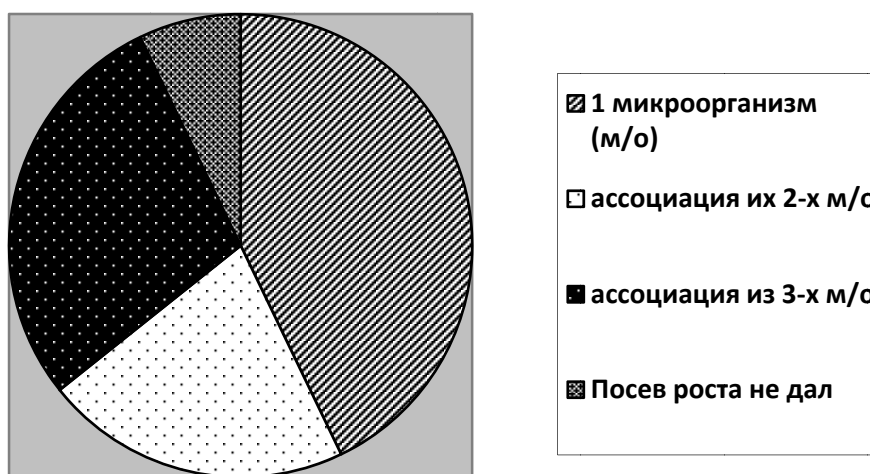


Рис.1. Количество микроорганизмов, выделенных от одного больного (n=41)

Анализ результатов лечения пациентов основной группы, групп сравнения и контроля показал, что на 10-е сутки после завершения курсов иммунокорректирующей терапии у больных, в комплексное лечение которых входили иммуномодуляторы, быстрее происходило купирование воспалительного синдрома, что подтверждалось снижением в крови концентрации СРБ (рис. 2).

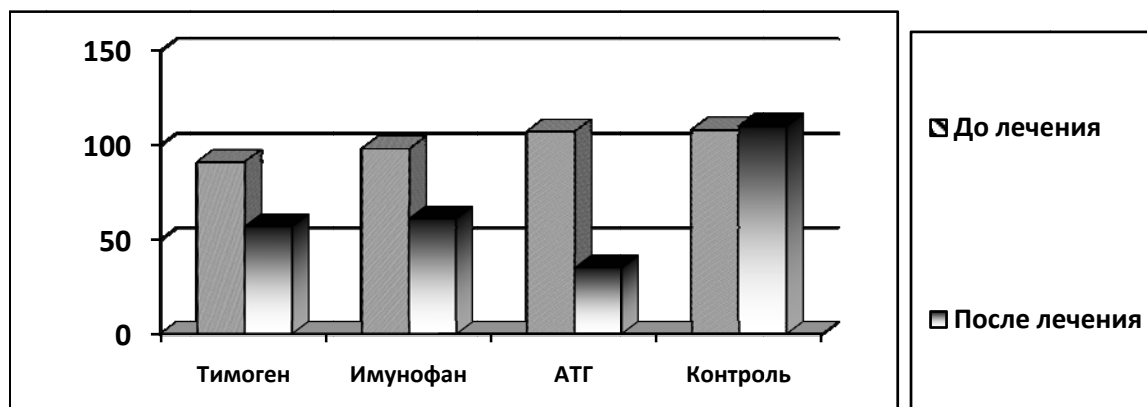


Рис. 2. Динамика концентрации в крови С-реактивного белка (мг/мл) на 10-е сутки от начала иммуномодулирующей терапии. Приведены средние значения, стандартная ошибка средних не превышала 10% от абсолютных величин средних значений



Одним из наиболее важных медиаторов иммуногенеза является фактор некроза опухоли (α и β). Резкое усиление продукции ФНО служит одной из причин нарушения проницаемости сосудистой стенки, развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и нарушения иммунной реакции организма у больных с гнойными воспалительными процессами. Динамика α -ФНО у больных разных групп с ГНПНК представлена в табл. 1.

Изменения показателей СРБ и α -ФНО тесно связаны с изменениями иммунологических показателей. Результаты включения в комплексное лечение иммуномодуляторов у больных с ГНПНК представлены в табл. 1.

В основной группе уже к 4-м суткам после первого введения АТГ отмечено положительное действие на показатели Т-клеточного звена – пришли в норму $CD3+CD4+$ ($38,5\pm 1,7\%$), $HLA-DR+$ ($10,83\pm 3,02\%$), ФЧ ($66,33\pm 7,04\%$) нейтрофилов и моноцитов/макрофагов. Заметная положительная динамика ФИ была отмечена только на 10-е сутки. ФИ увеличился на 30% от исходного значения, не достигая, тем не менее, нормальных значений ($4,2\pm 0,35$). На 20-е сутки все выше перечисленные показатели имели стойкую положительную динамику. $CD3+CD4+$ ($41,5\pm 0,4\%$) и ФЧ ($72,0\pm 2,01\%$) были наиболее высокими у больных основной группы по сравнению с больными, получавшими тимоген и тимогексин. К 20-м суткам ФИ у больных основной группы нормализовался полностью у 96% ($5,25\pm 0,14$).

В группе сравнения среди больных, которые получали в комплексной терапии тимоген и тимогексин, к 10-м суткам также нормализовались $CD3+CD4+$, $CD3+HLA-DR+$, $CD4+/CD8+$, ФЧ, снижалось количество $CD3+CD8+$ относительно исходного состояния.

ФИ у больных, получавших тимоген, к 10-м суткам увеличился на 59% и составил $4,78\pm 0,45$, что незначительно превышало среднее значение ФИ в основной группе. К 20-м суткам у больных, получавших тимоген, отмечено снижение $CD3+HLA-DR+$ до нижней границы нормы ($8,0\pm 1,01\%$). ФИ к 20-м суткам так и не достиг нормальных значений, и был на уровне $4,6\pm 0,54$ ($p=0,05$).

ФИ у больных, получавших тимогексин, к 10-м суткам был наиболее высоким. Эффект от полученной терапии тимогексином сохранялся и к 20-м суткам и имел положительную динамику по ряду показателей. Так, содержание $CD3+CD4+$ повысилось до $40,66\pm 2,62\%$, ФИ – до $5,7\pm 0,01$.

В контрольной группе после проведенного медикаментозного и хирургического лечения, к моменту выписки из стационара (в среднем на $79,33\pm 35,91$ день), полной нормализации показателей иммунитета не происходило – оставался сниженным иммунорегуляторный индекс ($CD4+/CD8+$ $1,34\pm 0,06$); ФИ $3,36\pm 0,92$ (при $p=0,05$). В среднем показатель ФЧ пришел в норму у 80% больных, но в целом по группе динамика его не однотипа. У $1/4$ больных ФЧ было снижено до $57,16\pm 5,3\%$ и у $1/4$ больных ФЧ превышало норму ($83\pm 2,98\%$), что говорит о продолжающемся воспалительном процессе.

Включение в терапию тимогена, тимогексина и АТГ позволило добиться также активизации репаративных процессов в ране к $7,01\pm 0,32$ (при $p=0,05$) суткам после окончания иммуномодулирующей терапии у больных, получавших АТГ, на $10,03\pm 0,25$ (при $p=0,05$) сутки – тимогексин и на $10,21\pm 0,22$ (при $p=0,05$) – тимоген, исчезали отек, покраснение, отделяемое становилось слизистым. Рана переходила во II фазу воспаления – появлялись здоровые грануляции и выраженная краевая эпителизация раны, уменьшался размер раны, отделяемое становилось слизистым, в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

В группе больных, которые получали только базовую терапию, после проведенного медикаментозного и хирургического лечения, к моменту выписки из стационара (в среднем на $79,33\pm 35,91$ день), полной нормализации показателей иммунитета не происходило – оставались сниженными $CD4+/CD8+$ ($1,34\pm 0,06$); ФИ $3,36\pm 0,92$ (при $p=0,05$). В среднем показатель ФЧ пришел в норму у 80% больных, но в целом по груп-



пе динамика его не однотипна. У 20 % больных ФЧ было снижено до $57,16 \pm 5,3\%$; у 20% больных определялось выше нормы ($83 \pm 2,98\%$), что говорит о продолжающемся воспалительном процессе.

Полученные нами результаты показали, что препараты АТГ, тимоген и тимогексин оказывают положительное влияние на течение послеоперационного периода у больных с СДС, сокращая длительность I фазы воспаления и способствуя появлению здоровых грануляций, усилению краевой эпителизации раны, чем ускоряют процесс ее заживления. Полученные результаты позволяют рекомендовать их применение у больных СД типа 2, течение которого осложнилось развитием гнойных осложнений нижних конечностей. Препараты тимогексин и АТГ имеют преимущество перед тимогеном по выраженности и длительности иммуномодулирующего влияния.

Выводы:

1. Снижение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов макрофагов, Т-клеточного звена иммунной защиты у больных СД 2 типа с ГНПНК создает предпосылки для присоединения в послеоперационном периоде вторичной инфекции, для которой характерно затяжное течение.

2. Препараты АТГ и тимогексин обладают преимуществом перед тимогеном по достижению положительного лабораторного и клинического эффекта к 20-м суткам.

3. АТГ предпочтителен ввиду наиболее быстрого развития иммунного ответа (восстановление работы Т-клеточного звена к 4-м суткам после первого введения препарата) и короткого курса терапии по сравнению с курсами лечения тимогеном и тимогексином.

4. Использование в комплексном лечении тимогена, тимогексина и АТГ у больных СД 2 типа с ГНПНК нормализует клеточный иммунитет, фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, что сокращает процессы репарации ран и длительность госпитализации в стационаре.

5. У больных СД 2 типа с длительно незаживающими ранами в послеоперационном периоде в каждом случае развития гнойного осложнения в условиях стационара необходимо оперативно проводить бактериологическое исследование раневого отделяемого с определением вида и чувствительности выделенного микроорганизма (ов) к антибактериальным препаратам. Непосредственный прямой контакт с микробиологической лабораторией позволяет уже на 3-и сутки от забора материала произвести смену эмпирической антибактериальной терапии на этиотропную.

Литература

1. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. – М.: Берег. – 2000.
2. Дедов, И.И. Синдром диабетической стопы / И.И. Дедов [и др.]. – М.: Федеральный диabetологический центр МЗ РФ, 1998.
3. Белокопытов, Ю.Ю. Лечение гнойных заболеваний мягких тканей у больных сахарным диабетом: автореф. ... канд. мед. наук / Ю.Ю. Белокопытов. – Саратов, 1991. – 21 с.
4. Кулаков, А.В. Прогнозирование гнойных осложнений в хирургии с помощью определения аффинности антител / А.В.Кулаков, М.И.Карсонова, Б.В.Пинегин // Хирургия. – 2001. – №11. – С. 55-58.
5. Борисова, А.М. Клинико-биохимические и иммунологические показатели у больных сахарным диабетом / А.М. Борисова, Н.Б. Анциферов // Тер. арх. – 1993. – №10. – С. 17-20.
6. Шор, Н.А. Хирургическая тактика при диабетической ангиопатии нижних конечностей с гнойно-некротическими поражениями / Н.А. Шор // Хирургия. – 2001. – №6. – С.29-33.
7. Голубева, В.Л. 10-летний опыт производства и применения антигемоглобулина в качестве иммуномодулятора / В.Л. Голубева [и др.] // Геронтология и гериатрия. – 2007. – Вып.7. – С. 106-112.
8. Елифанова, Н.Ю. Иммунная поддержка антигемоглобулином в послеоперационном периоде у больных с синдромом диабетической стопы/ Н.Ю. Елифанова [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 46-50



9. Oiknine, R. Drug therapy of diabetes in the elderly / R.Oiknine, A.D.Mooradian // Biomed Pharmacother. – 2003. – Vol.57. – № (5-6). – P. 231-239.

10. Sinclair, A.J. Diabetes in old age- changing concept in the secondary care arena / A.J.Sinclair, J.Coll // Coll. Physiician London. – 2000. – Vol.354. – №1. – P.240-244.

RESULTS OF TREATMENT OF DURABLY NONHEALING POSTSURGICAL WOUNDS AT ELDERLY PATIENTS SUFFERING FROM TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH PURULO-NECROTIC IMPAIRMENT OF LOWER EXTREMITIES UNDER IMMUNOMODULATORY THERAPY

N.Y.EPIPHANOVA¹
V.I.GOLUBEVA²

¹City clinical hospital, Podolsk

*²Filial branch of the Russian
State Medical University
«Scientific Clinical Center
of Gerontology», Moscow*

e-mail: ne_nato2007@mail.ru

The results of the treatment of elderly patients (n=51), suffering from type 2 diabetes mellitus, who underwent surgery concerning purulo-necrotic impairment of lower extremities, with durably nonhealing wounds during postoperative period, are under consideration. The usage of immunomodulators, as a part of the complex therapy, improves cellular immunity, phagocytic activity of neutrophils and monocytes/macrophages, accelerates the process of wound reparation, and reduces the duration of hospital admission.

Keywords: diabetes mellitus, nonhealing wound, immunocorrection, anti-thymocyte immunoglobulin.

УДК 616-072.7

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Н.Г. ГАДЕЛЬШИНА¹
Л.П. СВИРИДКИНА²
В.И. НАЙДЕНОВ³

¹*«Медицинский центр
эндэкологии» Российского
нового университета,
г. Москва*

²*Филиал Российского
государственного медицинского
университета
«Научно-клинический центр
геронтологии», г. Москва*

³*Санаторий «Виктория»,
Московская область*

e-mail: gadelshina@yandex.ru

Методом фазового анализа сердечного цикла на приборе «Гемодинамический анализатор сердечной деятельности Кардиокод» изучены показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, получивших амбулаторное медикаментозное лечение (группа сравнения) и санаторно-курортный курс реабилитации на фоне медикаментозной терапии (основная группа). Установлено, что санаторно-курортное лечение улучшает адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы, способствуя восстановлению чувствительности барорецепторов и механизмов адекватного повышения гемодинамических объемов в ответ на физическую нагрузку.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, пожилой возраст, санаторно-курортное лечение, показатели гемодинамики.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) относятся к самым распространенным заболеваниям сердечно-сосудистой системы [1, 10]. Каждое из них приводит к значительному снижению физической и социальной активности и нередко является причиной внезапной смерти [9, 11], а их сочетание резко повышает опасность развития сердечно-сосудистых осложнений. С возрастом частота встречаемости ИБС и АГ увеличивается как у мужчин, так и у женщин. У пожилых людей они протекают тяжелее, чаще ведут к смертельным исходам, причем в каждом следующем пятилетии возраста смертность от ИБС на 100 тыс. населения увеличивается в 2,0-2,5 раза [4, 7, 15].

Большую роль в повышении компенсаторных возможностей организма больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы пожилого возраста играет санаторно-курортный этап реабилитации. Конечной его целью является улучшение качества жизни пациентов, максимальное восстановление их физической работоспособности и психологического статуса. В комплекс стандартных мероприятий входит применение различных природных и преформированных физических факторов, обладающих многими достоинствами: универсальностью действия, нетоксичностью в терапевтических дозах, малым числом побочных эффектов, длительным последствием, хорошим сочетанием с другими методами восстановительного лечения и медикаментозной терапии [2, 16, 17]. Между тем, исследования, посвященные возрастным особенностям санаторного этапа реабилитации больных с ИБС и АГ, остаются немногочисленными [3, 5, 6, 8, 12, 20]. До настоящего времени нет единых программ санаторного лечения такого рода пациентов [13]. Как правило, врач сам составляет алгоритм ведения больных, выбирая процедуры из списка рекомендованных для данной патологии стандартных методов санаторного лечения [14, 19]. Это диктует необходимость оценки эффективности различных программ санаторно-курортного лечения больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией.



Цель исследования: оценка эффективности одной из программ санаторно-курортного лечения больных ИБС в сочетании с АГ пожилого возраста по ее влиянию на показатели гемодинамики.

Объекты и методы. Работа выполнена на базе санатория «Виктория» (Пушкинский район, Московская область) и «Медицинского центра эндоэкологии» Российского нового университета. В исследование включены 82 больных с ИБС в сочетании с АГ старше 60 лет (средний возраст $69,8 \pm 1,5$), 42 из которых в течение 21 дня проходили санаторно-курортное лечение по сформированной нами программе, включающей разрешенные стандартом процедуры, на фоне медикаментозной терапии (основная группа). Группу сравнения составили 40 пациентов, находившихся под амбулаторным наблюдением и получавших только лекарственные препараты.

Все пациенты группы сравнения и основной группы имели ИБС, стенокардию I ФК (28%-36%) или II ФК (73%-64%) и АГ 1-й (13%-17%), 2-й (20%-17%) или 3-й степени (67%-66%). Инфаркт миокарда перенесли 13%-7%, нарушение ритма и проводимости регистрировалось у 10%-7% пациентов. У всех больных выявлялись признаки недостаточности кровообращения I (70%-60%) или II (30%-36%) стадии.

Медикаментозная терапия ИБС и АГ у пациентов обеих групп наблюдения была сопоставима. Ингибиторы АПФ получали 55%-57%, бета-адреноблокаторы – 40%-43%, диуретики – 33%-36%, нитраты – 25%-21%, антагонисты кальция – 18%-21% пациентов. Монотерапия была у 32%-43%, два препарата принимали 33%-21%, три и более препарата – 34%-36% пациентов группы сравнения и основной группы соответственно.

Программа санаторно-курортного лечения включала в себя йодобромные ванны (№ 8 через день, по четным дням), массаж воротниковой зоны (№ 8 через день по нечетным дням), магнитотерапию по общей методике для больных с ИБС (№ 8 через день по четным дням), аппликации с бишофитом на коленные суставы (№ 8 через день по нечетным дням), аэроионотерапию и ЛФК (№ 15 ежедневно).

Контроль эффективности проводимой терапии осуществляли методом фазового анализа сердечного цикла с расчетом объемных показателей гемодинамики на приборе «Гемодинамический анализатор сердечной деятельности Кардиокод»¹ [18]. Исследование проводили до и после лечения с интервалом в 18 дней. Принцип работы прибора основан на синхронной регистрации одноканальной ЭКГ и реограммы с восходящей аорты. На основе математического графического дифференцирования ЭКГ рассчитываются объемы крови, перекачиваемые сердечно-сосудистой системой за один сердечный цикл: SV – ударный объем крови (мл); MV – минутный объем крови (л); PV₁ – объем крови, поступающей в желудочки сердца в фазу ранней диастолы (мл); PV₂ – объем крови, поступающей в желудочки сердца в фазу систолы предсердий (мл); PV₃ – объем крови, изгоняемой желудочками сердца в фазу быстрого изгнания (мл); PV₄ – объем крови, изгоняемой желудочками сердца в фазу медленного изгнания (мл); PV₅ – объем крови, перекачиваемой восходящей аортой (мл). Регистрацию проводили в горизонтальном положении и в положении сидя. Динамику показателей при изменении положения тела расценивали как ортостатическую пробу. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики для связанных между собой величин с расчетом критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение (см. таблицу). До лечения средние значения всех определяемых в положении лежа показателей гемодинамики у пациентов обеих групп наблюдения не различались.

¹Регистрационное удостоверение № ФС 02262006/3819-06.

Таблица

Влияние курса санаторно-курортного лечения на показатели гемодинамики ($M \pm m$) у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ

Условия регистрации	Группа сравнения		Основная группа	
	Показатель в положении лежа	Изменение показателя при переходе в положение сидя	Показатель в положении лежа	Изменение показателя при переходе в положение сидя
Ударный объем (SV, мл)				
До лечения	80,48±3,19	-2,61±1,19	77,76±4,28	-2,49±1,42
После лечения	77,00±3,28	-0,47±1,42	79,33±4,45	3,44±3,38
p	<0,05	<0,005	<0,2	<0,001
Минутный объем (MV, л)				
До лечения	5,82±0,17	0,37±0,10	5,56±0,31	0,40±0,12
После лечения	5,68±0,22	0,32±0,15	5,73±0,32	0,82±0,30
p	>0,2	>0,2	<0,05	<0,005
Частота сердечных сокращений (ЧСС, ударов в мин)				
До лечения	74,15±2,15	5,39±0,62	72,07±1,43	7,34±0,84
После лечения	74,88±1,94	5,71±1,00	72,13±1,02	6,11±0,85
p	>0,2	>0,2	>0,2	<0,005
Объем крови, поступающей в желудочек в фазу ранней диастолы (PV ₁ , мл)				
До лечения	51,25±2,96	-2,93±1,01	48,86±2,61	-3,62±1,63
После лечения	46,17±3,55	-1,92±1,91	48,94±2,57	-2,55±2,01
p	<0,1	>0,2	>0,2	>0,2
Объем крови, притекающей в желудочки в систолу предсердий (PV ₂ , мл)				
До лечения	29,22±1,40	0,89±0,34	29,33±1,92	0,71±1,23
После лечения	30,11±2,72	0,45±2,20	30,59±2,19	5,99±1,80
p	>0,2	>0,2	<0,05	<0,001
Объем крови, изгоняемой желудочками в фазу быстрого изгнания (PV ₃ , мл)				
До лечения	47,76±1,89	-2,02±1,71	46,16±2,55	-1,43±0,84
После лечения	45,70±1,95	-0,28±0,84	47,09±2,65	2,05±2,01
p	<0,05	<0,005	<0,2	<0,001
Объем крови, изгоняемой желудочками в фазу медленного изгнания (PV ₄ , мл)				
До лечения	32,71±1,30	-1,01±0,48	31,6±1,74	-1,02±0,58
После лечения	31,30±1,33	-0,19±0,57	32,24±1,80	1,39±1,37
p	<0,05	<0,01	<0,2	<0,001
Объем крови, перекачиваемой аортой (PV ₅ , мл)				
До лечения	11,19±0,41	-0,43±0,16	10,59±0,39	-0,69±0,25
После лечения	10,67±0,40	-0,06±0,19	10,94±0,37	0,23±0,33
p	<0,05	<0,05	<0,005	<0,001

Ударный объем (SV). В горизонтальном положении SV после лечения в группе сравнения снижался, а в основной группе имел тенденцию к повышению. При изменении положения тела до лечения SV уменьшался как в группе сравнения, так и в основной группе ($p < 0,005$), что может быть расценено как признак снижения сократительной способности миокарда. Медикаментозное лечение улучшало работу сердца: при проведении ортостатической пробы снижение SV, регистрируемое до лечения, отсутствовало. Сочетание медикаментозной терапии с санаторно-курортным лечением восстанавливало способность миокарда адекватно реагировать на изменение положения тела: у больных основной группы после лечения при переходе из горизонтального положения в положение сидя SV нарастал.

Минутный объем (MV) и частота сердечных сокращений (ЧСС). В горизонтальном положении MV и ЧСС у пациентов, прошедших амбулаторное лечение, не изменялись. После санаторно-курортного лечения ЧСС оставалась на том же уровне, что и до лечения, тогда как MV увеличивался, вероятно, за счет тенденции к повышению SV. При изменении положения тела до лечения у пациентов обеих групп наблюдения MV нарастал ($p < 0,001$) при одновременном увеличении ЧСС ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что основным механизмом повышения MV



при изменении положения тела у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией пожилого возраста является увеличение ЧСС. После медикаментозной терапии этот механизм повышения MV сохраняется: показатели MV и ЧСС при проведении ортопробы оставались такими же, как и до лечения. После санаторно-курортного лечения при переходе из горизонтального положения в положение сидя MV увеличивался в 2 раза более выражено, а ЧСС нарастала менее значительно, чем до лечения. Следовательно, основным механизмом увеличения MV в ответ на изменение положения тела становится повышение SV.

Объем крови, поступающей в желудочек в фазу ранней диастолы (PV₁). Проведенное лечение не оказывало существенного влияния на показатель PV₁, регистрируемый в горизонтальном положении. В ответ на ортостатическую пробу показатель в обеих группах наблюдения уменьшался ($p < 0,001$) в одинаковой степени как до, так и после лечения.

Объем крови, поступающей в желудочки в систолу предсердий (PV₂). В горизонтальном положении PV₂ после медикаментозной терапии не изменялся, тогда как после санаторно-курортного лечения он возрастал, что можно расценивать как признак повышения сократительной способности предсердий. До лечения в обеих группах наблюдения изменение положения тела не влияло на этот показатель гемодинамики ($p > 0,2$), что говорит об отсутствии адекватной реакции сократительной способности предсердий в ответ на ортостатическую пробу. После лечения в группе сравнения это нарушение сохранялось: при переходе из горизонтального положения в положение сидя PV₂ не изменялся. В основной группе при проведении ортопробы показатель нарастал, что свидетельствует о восстановлении адаптационной реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на изменение положения тела.

Объемы крови, изгоняемой желудочками в фазы быстрого изгнания (PV₃) и медленного изгнания (PV₄). В горизонтальном положении PV₃ и PV₄ после амбулаторного лечения снижались, после санаторно-курортного лечения они имели тенденцию к повышению. Изменение положения тела до лечения сопровождалось снижением этих показателей у пациентов обеих групп наблюдения ($p < 0,05$; $p < 0,001$), что является косвенным признаком уменьшения сократительной способности желудочков в ответ на изменение положения тела. После амбулаторного лечения PV₃ и PV₄ в положении сидя по сравнению с показателями, регистрируемыми в горизонтальном положении, не изменялись, тогда как после санаторно-курортного лечения отмечалась тенденция к их повышению.

Объем крови, перекачиваемой аортой (PV₅). В горизонтальном положении после амбулаторного лечения PV₅ уменьшался, после санаторно-курортного лечения он возрастал. Изменение положения тела до лечения приводило к снижению показателя у пациентов обеих групп наблюдения ($p < 0,05$), что свидетельствует об уменьшении тонуса аорты в ответ на ортопробу. После лечения при изменении положения тела в обеих группах наблюдения снижения PV₅ не наблюдалось.

Заключение. Известно, что в норме в ответ на физическую нагрузку сердечно-сосудистая система реагирует повышением сократительной способности миокарда, ударного, минутного, диастолического и систолических внутрисердечных объемов и тонуса аорты при адекватном нарастании частоты сердечных сокращений.

У больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ даже незначительная физическая нагрузка (изменение положения тела из горизонтального в положение сидя) приводит к снижению ударного объема, увеличению минутного объема за счет повышения частоты сердечных сокращений, уменьшению диастолического и систолических желудочковых объемов крови и объема крови, перекачиваемой аортой. Эти факты свидетельствуют о низких адаптационных возможностях сердечно-сосудистой системы и угнетении чувствительности барорецепторов, регулирующих сосудистый тонус. Вместо ожидаемого в ответ на физическую нагрузку увеличения сократительной способности

миокарда и повышения тонуса аорты, у больных пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией наблюдается их снижение.

После амбулаторного курса медикаментозной терапии при регистрации показателей гемодинамики в горизонтальном положении наблюдается снижение ударного объема, объемов крови, покидающей желудочки в фазы быстрого и медленного изгнания и перекачиваемой аортой, что свидетельствует об уменьшении сократительной способности миокарда и тонуса аорты. При этом адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы возрастают: в ответ на изменение положения тела перестает определяться наблюдаемое до лечения снижение ударного объема, систолических желудочковых объемов и объема крови, перекачиваемой аортой.

Санаторно-курортное лечение на фоне медикаментозной терапии при регистрации показателей гемодинамики в горизонтальном положении приводит к увеличению минутного объема за счет некоторого повышения ударного объема при сохранении той же частоты сердечных сокращений. Возрастает объем крови, поступающий в желудочки во время систолы предсердий, и объем крови, перекачиваемый аортой. При этом нивелируется вызываемое медикаментозной терапией снижение ударного объема и объемов крови, изгоняемой желудочками во время их систолы. При оценке показателей ортопробы выявляются признаки восстановления чувствительности барорецепторов и механизмов адекватного повышения гемодинамических объемов в ответ на физическую нагрузку. При переходе из горизонтального положения в положение сидя: увеличивается минутный объем за счет тенденции к повышению ударного объема при уменьшении частоты сердечных сокращений; возрастает объем крови, поступающей в желудочки из предсердий во время их систолы; регистрируемое до лечения снижение желудочковых систолических объемов сменяется тенденцией к их повышению; предотвращается уменьшение тонуса аорты, о чем свидетельствует отсутствие падения объема крови, перекачиваемой аортой. Полученные результаты позволяют сделать вывод о положительном влиянии оцениваемой программы санаторно-курортного лечения на показатели гемодинамики у больных пожилого возраста с ИБС в сочетании с АГ.

Литература

1. Аронов, Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию / Д.М. Аронов // Сердце. – 2002. – №3. – С. 109-112.
2. Боголюбов, В.М. Общая физиотерапия / В.М. Боголюбов, Г.Н. Пономаренко. – М.: Медицина, 2003.
3. Валеева, Э.Р. Восстановительное лечение больных стабильной стенокардией в условиях кардиологического санатория // Э.Р. Валеева [и др.] Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии : материалы Всероссийского форума «Здравница». – СПб. – 2004. – С. 74-75.
4. Гасилин, В.С. Особенности лечения хронической ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста / В.С. Гасилин // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9., №1. – С. 44-48.
5. Домашевская, Н.В. Реабилитация пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Современные технологии восстановительной медицины / Н.В. Домашевская // Труды конференции АСВОМЕД. – Сочи, 2004. – С. 250-252.
6. Елизаров, Н.А. Оптимизация санаторно-курортной реабилитации больных ишемической болезнью сердца на низкогорном курорте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д. – 2002. – 28 с.
7. Костомарова, И.В. О факторах риска и профилактике ишемической болезни сердца в старших возрастных группах / И.В. Костомарова // Здравоохранение в Российской Федерации. – 2004. – №5. – С. 19-21.
8. Лебедева, О.Д. Коррекция структурно-функциональных кардиальных нарушений у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца методами рефлексотерапии и физиобальнеотерапии // Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии : материалы Всероссийского форума «Здравница». – СПб., 2004. – С.155-156.



9. Мазур, Н.А. Ишемическая болезнь сердца, хроническая застойная сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть / Н.А. Мазур // Врач. – 2004. – №1. – С. 10-13.
10. Органов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы / Р.Г. Органов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2000. – Т.40, №6. – С.4-9.
11. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Органов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – №1. – С. 4-7.
12. Панов, А.А. Физиологическое обоснование методов коррекции возрастных изменений сердечно-сосудистой системы у пожилых, обследуемых в условиях кардиологического санатория: автореф. дис.... канд. мед. наук. – М., 2005. – 29 с.
13. Разумов, А.Н. Программы восстановительного лечения больных артериальной гипертонией с ассоциированной ишемической болезнью сердца / А.Н.Разумов, Т.А.Князева, В.А.Бадтиева // Восстановительная медицина и реабилитация. Тезисы международного конгресса. – М., 2005. – С.38-39.
14. Санаторно-курортное лечение : сб. нормативно-методических документов / под ред. А.Н. Разумова. – М., 2000. – 172 с.
15. Серова, Л.Д. Причины смертности населения пожилого и старческого возраста / Л.Д. Серова [и др.] // Геронтология и гериатрия. – 2003. – №2. – С. 14-15.
16. Сорокин, Е.В. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных / Е.В. Сорокин, Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11, №9. – С. 1072-1076.
17. Сорокина, Е.И. Оздоровительные технологии в отечественной и зарубежной восстановительной медицине. Диагностические и оздоровительные технологии восстановительной медицины. – М., 2003. – С. 51-53.
18. Теоретические основы фазового анализа сердечного цикла /под ред. М.Ю.Руденко/. – М.; Хельсинки: Изд-во ин-та китайской медицины, 2007. – 334 с.
19. Частная физиотерапия. /под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: Медицина, 2004. – 459 с.
20. Шахворостова, С. А. Эфферентная терапия в комплексном санаторно-курортном лечении артериальной гипертонии у пациентов среднего и пожилого возраста: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с.

HEMODYNAMICS IN ELDERLY PATIENTS SUFFERING FROM CORONARY DISEASE AND HYPERTENSION TO EVALUATE EFFECTIVENESS OF HEALTH RESORT REHABILITATION TREATMENT

N.G. GADELSHINA¹

L.P. SVIRIDKINA²

V.I. NAIDENOV³

¹⁾«*Medical Center Endoecology*»,
Russian New University

²⁾ *Filial branch of of Russian State Medical University*
«*Scientific-Clinical Center Gerontology*»

³⁾*Sanatorium "Victoria", Moscow region*

e-mail: gadelshina@yandex.ru

By means of phase analysis of the cardiac cycle with the help of the *Cardiocode Hemodynamic Analyzer*, there have been studied intracardiac hemodynamics parameters in elderly patients suffering from coronary heart disease and hypertension who received outpatient medical treatment (control group) and those who went through health resort rehabilitation course (study group); people in both groups took medication as well. It has been found out that health resort rehabilitation improves cardiovascular system adaptability, helping restore baroreceptor sensitivity and, in response to exercise, improve mechanisms of adequate increase of hemodynamic capacity.

Keywords: coronary heart disease, arterial hypertension, elderly age, health resort rehabilitation, hemodynamics

УДК 616.379-008.64

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАДЕНИЙ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А.Н. ИЛЬНИЦКИЙ¹**Ю.В. БАХМУТОВА²****А.Е. ЛИТВИНОВ³****А.А. АЛТУКОВ⁴**

¹*Полоцкий государственный университет, г. Новополоцк, Беларусь*

²*МУЗ «Городская больница №1», г. Белгород*

³*ОГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», г. Белгород*

⁴*Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН*

e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

При сахарном диабете второго типа и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, нервно-психической, опорно-двигательной систем и патологии органов чувств характерно появление падений с распространенностью до 25,1% в возрасте 60 – 80 лет. При этом характерно достоверное увеличение распространенности падений в возрасте 71 – 80 лет по сравнению с когортой пожилых пациентов 60 – 70 лет без достоверного увеличения количества зарегистрированных падений на протяжении одного года по мере старения. Высокая распространенность зарегистрированных падений, потребовавших медицинской помощи, свидетельствует о недостаточной профилактической работе в области практической гериатрической службы.

Ключевые слова: сахарный диабет, падения, пожилой возраст.

Падение расценивается как внезапное изменение положения тела, которое сопровождается его контактом с землей с высокой вероятностью развития травм в пожилом и старческом возрасте. В настоящее время считается, что падение представляет собой предотвратимый феномен при рациональной организации комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий [1]. К сожалению, до сей поры в отечественной гериатрической практике падения являются не столь редкими, причем особую озабоченность вызывают их последствия – переломы разных локализаций, черепно-мозговые травмы. В старческом возрасте на фоне падений описан синдром позиционного сдавления, который имел место при длительном нахождении пациента без помощи и усугубленный системным атеросклеротическим процессом [3]. Несмотря на безусловную актуальность всестороннего изучения падений в гериатрической практике, эпидемиологических исследований, в которых раскрывались бы вопросы распространенности данного феномена, в том числе при наиболее распространенных в гериатрической практике нозологических формах, крайне недостаточно [5, 6]. В этой связи мы провели исследование, **целью** которого являлось изучить клиническую эпидемиологию падений у лиц в возрасте 60 – 80 лет с сахарным диабетом второго типа и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой, нервно-психической, опорно-двигательной систем и органов чувств.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование распространенности падений у лиц с компенсированным сахарным диабетом второго типа в возрасте 60 – 80 лет, средний возраст был $64,5 \pm 1,1$ года. Объем выборочной совокупности составил 825 пациентов. Диагноз сахарного диабета и сопутствующей патологии, которая по характеру патологического процесса способна привести к падениям, верифицирован в соответствии с действующими подходами и классификациями. В процессе проведения исследования проводилась выкопировка данных из текущей медицинской документации («Медицинская карта стационарного больного», «Медицинская карта амбулаторного больного»), в которой в процессе динамического наблюде-



ния за пациентом отмечался факт падения, который потребовал консультации врача. В качестве учетных признаков рассматривались распространенность падений в когорте лиц с сопутствующей сахарному диабету патологией (кардиоваскулярная патология – артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца с синдромом стенокардии и нарушением ритма по типу желудочковой экстрасистолии, ортостатическая гипотензия; нервно-психическая патология – транзиторная ишемическая атака с нарушением мозгового кровообращения в вертебробазиллярном бассейне, периферическая нейропатия, болезнь Паркинсона, дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия, тревожно-депрессивный синдром, деменция; патология опорно-двигательного аппарата – остеопороз и остеоартроз; патология органов чувств – возрастная катаракта разной степени зрелости, глаукома, макулодистрофия сетчатки, миопия высокой степени, нейро-сенсорная тугоухость) и количество зарегистрированных падений, потребовавших консультации врача, в течение одного календарного года.

Полученные результаты обработаны при помощи методов вариационной статистики, разность показателей считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. При проведении исследования выявлено, что с точки зрения сопутствующей сахарному диабету второго типа патологии наибольшее эпидемиологическое значение в отношении развития синдрома падения имеют сердечно-сосудистая, нервно-психическая патология, а также заболевания опорно-двигательного аппарата и органов чувств.

При кардиоваскулярной патологии наибольший удельный вес падений имеет место у лиц, страдающих ортостатической гипотензией – в возрасте 60 – 70 лет – $22,1 \pm 1,1\%$, 71 – 80 лет – $25,1 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$. При этом количество падений в течение года по мере увеличения возраста достоверно не возрастает (табл. 1).

Таблица 1

Эпидемиологическая характеристика падений при кардиоваскулярной патологии

Нозологическая форма	Распространенность падений (%)		Количество падений в год (абс.)	
	60 – 70 лет	71 – 80 лет	60 – 70 лет	71 – 80 лет
Артериальная гипертензия	$17,2 \pm 1,4$	$23,1 \pm 1,1^*$	$2,1 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,3$
ИБС	$9,3 \pm 1,2$	$12,1 \pm 0,8^*$	$1,1 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$
Ортостатическая гипотензия	$22,1 \pm 1,1$	$25,1 \pm 0,3^*$	$2,5 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$

* $p < 0,05$ между группами разного возраста

На второй позиции по удельному весу пациентов, испытывающих падения, находится сопутствующая сахарному диабету артериальная гипертензия: в возрасте 60 – 70 лет – $17,2 \pm 1,4\%$, 71 – 80 лет – $23,1 \pm 1,1\%$, $p < 0,05$; увеличение возраста на количество падений в течение года достоверного влияния не оказывает. Выявлено, что значимое эпидемиологическое значение в плане появления падений имеет ишемическая болезнь сердца, проявляющаяся ангинозными стенокардитическими приступами и нарушением сердечного ритма в виде желудочковой экстрасистолии, удельный вес лиц с падениями в возрасте 60 – 70 лет составляет $9,3 \pm 1,2\%$, в возрасте 70 – 80 лет – $12,1 \pm 0,8\%$, $p < 0,05$. Как и при вышеописанных заболеваниях, выявлена лишь недостоверная тенденция к увеличению количества падений на протяжении одного года по мере старения (табл. 1).

При нервно-психической патологии наибольшей эпидемиологической значимостью обладают такие сопутствующие сахарному диабету заболевания, как транзиторная ишемическая атака в вертебробазиллярной системе, периферическая нейропатия нижних конечностей, болезнь Паркинсона, дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия, тревожно-депрессивный синдром, деменция. Выявлены аналогичные

закономерности в распространении падений и их количестве, что и при сердечно-сосудистой патологии: увеличение распространенности падений по мере старения и их стабильное количество на протяжении одного года вне зависимости от возраста (табл. 2).

Таблица 2

Эпидемиологическая характеристика падений при нервно-психической патологии

Нозологическая форма	Распространенность падений (%)		Количество падений в год (абс.)	
	60 – 70 лет	71 – 80 лет	60 – 70 лет	71 – 80 лет
Транзиторная ишемическая атака	5,7±0,2	7,1±0,3*	1,5±0,2	1,5±0,1
Периферическая нейропатия	7,7±0,1	8,5±0,2*	1,3±0,1	1,2±0,1
Болезнь Паркинсона	5,9±0,1	7,2±0,2*	1,7±0,2	1,6±0,1
Дискогенная радикулопатия	7,2±0,2	8,4±0,1*	1,8±0,1	1,8±0,2
Тревожно-депрессивный синдром	8,9±0,1	14,1±0,2*	1,5±0,2	1,6±0,1
Деменция	1,5±0,1	2,7±0,1*	2,1±0,1	2,2±0,2

* p<0,05 между группами разного возраста

Наибольший удельный вес испытавших падения на фоне сахарного диабета приходится на пациентов с сопутствующим тревожно-депрессивным синдромом, в возрасте 60 – 70 лет – 8,9±0,1%, 71 – 80 лет – 14,1±0,2%, p<0,05; количество случаев падений на протяжении одного года с возрастом достоверно не изменяется, 60 – 70 лет – 1,5±0,2 случая, 71 – 80 лет – 1,6±0,1 случаев. Достаточно высокий удельный вес падений у пациентов с периферической нейропатией, в возрасте 60 – 70 лет падения зарегистрированы в 7,7±0,1% случаев, 71 – 80 лет – 8,5±0,2%, p<0,05, достоверной возрастной динамики в отношении количества падений в течение года не выявлено. При дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии удельный вес лиц в возрасте 60 – 70 лет, испытавших падения, был 7,2±0,2%, 71 – 80 лет – 8,4±0,1%, p<0,05 (табл. 2).

При патологии опорно-двигательного аппарата значимое эпидемиологическое значение в развитии падений на фоне сахарного диабета имеют остеоартроз и остеопороз (табл. 3).

Таблица 3

Эпидемиологическая характеристика падений при патологии опорно-двигательного аппарата

Нозологическая форма	Распространенность падений (%)		Количество падений в год (абс.)	
	60 – 70 лет	71 – 80 лет	60 – 70 лет	71 – 80 лет
Остеоартроз	19,1±0,1	25,1±0,2*	1,5±0,1	1,6±0,2
Остеопороз	15,8±0,3	21,5±0,4*	1,6±0,3	1,7±0,3

* p<0,05 между группами разного возраста

При остеоартрозе в возрасте 60 – 70 лет распространенность падений составляла 19,1±0,1%, в 71 – 80 лет – 25,1±0,2%, p<0,05; количество падений в течение года с увеличением возраста достоверно не изменяется: 60 – 70 лет – 1,5±0,1 случая, 71 – 80 лет – 1,6±0,2 случая, p>0,05. Подобная тенденция выявлена при остеопорозе. Распространенность падений в возрасте 60 – 70 лет составила 15,8±0,3%, в 71 – 80 лет – достоверно увеличилась и составила 21,5±0,4%, p<0,05. Количество падений на протяжении года достоверно не изменилось и составило в возрасте 60 – 70 лет 1,6±0,3 случая, 71 – 80 лет – 1,7±0,3 случаев, p>0,05 (табл. 3).



Выявленные эпидемиологические особенности падений при сахарном диабете характерны для патологии органов чувств (табл. 4). Отмечено увеличение распространенности падений по мере старения без достоверного увеличения их количества.

Таблица 4

**Эпидемиологическая характеристика падений
при патологии органов чувств**

Нозологическая форма	Распространенность падений (%)		Количество падений в год (абс.)	
	60 – 70 лет	71 – 80 лет	60 – 70 лет	71 – 80 лет
Патология зрения	17,8±0,3	25,8±0,4*	2,1±0,2	2,1±0,1
Патология слуха	18,1±0,3	23,5±0,1*	2,2±0,1	2,3±0,2

* $p < 0,05$ между группами разного возраста

Обсуждение. Проблема падений ассоциирована с пожилым и старческим возрастом, поскольку инволютивные процессы приводят к саркопении, снижению остроты зрения, снижению слуха, что делает человека более податливым негативным эффектам внешней среды [2]. Например, высота ступенек, неудобная ванна, чрезмерно резкий подъем лестницы в совокупности с физиологическими изменениями при старении могут явиться причиной падения с нередко драматическими последствиями. При сахарном диабете развивается комплекс патологических изменений, которые приводят к быстрому развитию и прогрессированию сопутствующей патологии, в частности, сердечно-сосудистой, нервно-психической и прочих [4]. Данные заболевания делают пожилого человека еще в большей степени зависимым от условий окружающей бытовой среды, приводя к падениям. Результаты, полученные в нашем исследовании, еще раз подтверждают, что своевременная коррекция патологических состояний в гериатрии, включая сопутствующую патологию, может привести к снижению частоты проявлений основных гериатрических синдромов, включая синдром падения [7,8].

Выводы:

1. При сопутствующей сахарному диабету второго типа патологии сердечно-сосудистой, нервно-психической, опорно-двигательной систем и патологии органов чувств характерно появление падений с распространенностью от 25,1±0,2% при остеоартрозе в возрасте 71 – 80 лет и до 1,5±0,1% при деменции в возрасте 60 – 70 лет.
2. При включенных в исследование сопутствующих сахарному диабету заболеваниях характерно достоверное увеличение распространенности падений в возрасте 71 – 80 лет по сравнению с когортой пожилых пациентов 60 – 70 лет без достоверного увеличения количества зарегистрированных падений на протяжении одного года по мере старения.
3. Высокая распространенность зарегистрированных падений, потребовавших медицинской помощи, свидетельствует о недостаточной профилактической работе по их профилактике в области практической гериатрической службы.

Литература

1. Вальчук, Э.А. Патогенез, саногенез и реабилитация / Медико-социальная экспертиза и реабилитация : сб. науч. ст. Вып. 4 / под ред. В.Б.Смычка. – Минск, 2002. – С. 174 -180.
2. Вальчук, Э.Э. Организационно-методические аспекты проведения медицинской реабилитации в условиях санаторных отделений реабилитации (инструкция по применению) / Э.Э.Вальчук, А.Н.Ильницкий, В.Д.Пилипенко. – Мн.: ГП «НИИ медико-социальной экспертизы и реабилитации», 2002. – 32 с.
3. Дубровский, В.И. Лечебная физическая культура (кинезотерапия): учебник для студентов вузов / В.И. Дубровский. – М.: Владос, 1998. – 608 с.
4. Ильницкий, А.Н. Организация этапной медицинской реабилитации больных терапевтического профиля. / А.Н. Ильницкий, - Мн.: Белорусская наука, – 2003. – 317 с.



5. Клячкин, Л.М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов / Л.М. Клячкин, А.М. Щегольков. – М.: Медицина, 2000. – 328 с.
6. Пирогова, Л.А. Кинезотерапия и массаж в системе медицинской реабилитации: учебное пособие / Л.А. Пирогова, В.С. Улащик. – Гродно, 1999. – 238 с.
7. Прощаев, К.И. Избранные лекции по гериатрии / К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, С.С. Коновалов. – СПб.: Прайм – Еврознак, 2008. – 778 с.
8. Смычек, В.Б. Основы реабилитации (курслекций). – Минск, 2000. – 132 с.

CLINICAL EPIDEMIOLOGY OF FALLS IN ELDERLY SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS

A.N. ILNITSKI¹
YU.V. BAHMUTOVA²
A.E. LITVINOV³
A.A. ALTUKHOV⁴

*¹Polotsk State University,
Novopolotsk, Belarus*

*²Municipal hospital №1,
Belgorod*

*³The Hospital
for War's members,
Belgorod*

*⁴St. Petersburg Institute
of Bioregulation
and Gerontology,
NMB of RAMS*

e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

In the age 60 – 80 years falls are the character feature of diabetes mellitus and the pathology of cardiac, nervous, locomotors systems and of organs of fillings wich take place in 25,1% of cases. In geriatric patients is observed the statistically proved increasing of the spreading of falls in 71 – 80 years in comparison with the cohort on elders of 60 – 70 years old without increasing of the number of falls during one year during process of ageing. Revealed high prevalence of registered falls with the demand of medical aid proves the necessity of improving of prophylaxis activity in practical gerontological aid.

Keywords: diabetes mellitus, falls, elders.



УДК 616.43-009-092:612.017,1+616.379

ПАДЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

А.Н. ИЛЬНИЦКИЙ¹
Г.Н. СОВЕНКО²
Ю.В. БАХМУТОВА³
А.Е. ЛИТВИНОВ⁴

¹Полоцкий государственный университет, г. Новополоцк, Беларусь

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет

³МУЗ «Городская больница №1», г. Белгород

⁴ОГУЗ «Госпиталь для Ветеранов войн», г. Белгород

e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

В статье рассматриваются нейроиммуноэндокринные аспекты патогенеза падений при сахарном диабете в пожилом возрасте. Авторами выявлено, что при присоединении к сахарному диабету синдрома падений происходит усугубление нейроиммуноэндокринного дисбаланса с достоверным снижением мелатонина и повышением содержания серотонина и эндотелина по сравнению с лицами, страдающими сахарным диабетом без падений. Выявленные изменения содержания мелатонина, серотонина и эндотелина при сахарном диабете с синдромом падений могут быть использованы в качестве биохимического прогностического признака вероятности развития падений, что позволит своевременно предпринять комплекс профилактических мероприятий.

Ключевые слова: сахарный диабет, падения, пожилой возраст.

Нейроиммуноэндокринология представляет собой интегральное направление биологических и медицинских знаний, которое раскрывает закономерности взаимоотношения трех регуляторных систем – нервной, иммунной и эндокринной в поддержании гомеостаза в норме и патологии [1, 3]. В настоящее время известно, что эти три системы находятся в постоянном взаимодействии друг с другом посредством комплекса так называемых сигнальных молекул, содержание которых может изменяться при патологии [5]. Эти аспекты патогенеза заболеваний и их проявлений пока не нашли полного разрешения. Не является исключением и такой социально-значимый общегериатрический синдром как падение. Данных о нейроиммуноэндокринном дисбалансе как причине падений при сахарном диабете в пожилом возрасте практически нет [6]. В этой связи мы провели исследование, **целью** которого явилось изучить нейроиммуноэндокринные аспекты синдрома падения при сахарном диабете второго типа у людей пожилого возраста.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование по изучению особенностей нейроиммуноэндокринного статуса у пожилых пациентов с сахарным диабетом второго типа, которые испытали падение не реже двух раз на протяжении одного года. Было сформировано три группы пациентов.

Первая группа включала в себя здоровых пожилых людей, средний возраст соответствовал $62,3 \pm 1,5$ лет, объем наблюдений – 45 случаев.

Вторая группа включала в себя пожилых пациентов, страдающих сахарным диабетом и сопутствующей патологией, но без зарегистрированных падений. Средний возраст пациентов этой группы составил $62,5 \pm 1,4$ года, объем наблюдений – 124 случая.

Пациенты третьей группы наблюдения находились в возрасте 60 – 65 лет, средний возраст испытуемых составил $62,3 \pm 1,2$ года. У них была зарегистрирована также сопутствующая патология, которая усугубляет склонность к падениям при сахарном

диабете в частности, артериальная гипертензия, тревожно-депрессивный синдром, остеоартроз, нейросенсорная тугоухость. Диагноз сахарный диабет и сопутствующая патология, которая по характеру патологического процесса способна привести к падениям, верифицирован в соответствии с действующими подходами и классификациями. В процессе исследования проводилась выкопировка данных из текущей медицинской документации («Медицинская карта стационарного больного», «Медицинская карта амбулаторного больного»), в которой в процессе динамического наблюдения за пациентом отмечался факт падения, который потребовал консультации врача. Объем выборочной совокупности лиц, включенных в первую группу, составил 123.

Во всех трех группах проводился забор крови для биохимического исследования с целью выявления уровней мелатонина, серотонина (5-НТ) и эндотелина как сигнальных молекул, которые могут вносить вклад в развитие синдрома падения. Определение уровней сигнальных молекул было проведено ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Lab system» (Франция), «Harizon» (Канада).

Полученные результаты обработаны с применением методов вариационной статистики, разность показателей была достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. При проведении исследования выявлены следующие особенности продукции сигнальных молекул в сформированных группах больных.

Особенности продукции мелатонина

При изучении показателя экскреции мелатонина выявлено, что у здоровых людей в пожилом возрасте его значение составило $1021,3 \pm 21,0$ нг/час, в пожилом возрасте при сахарном диабете без падений имело место достоверное снижение экскреции мелатонина, оно составило $749,4 \pm 18,7$ нг/час, $p < 0,05$. На фоне присоединения сопутствующей патологии с развитием падений отмечались достоверно меньшие значения экскреции мелатонина по сравнению со второй группой, $449,4 \pm 18,5$ нг/час, $p < 0,05$ (рис. 1).

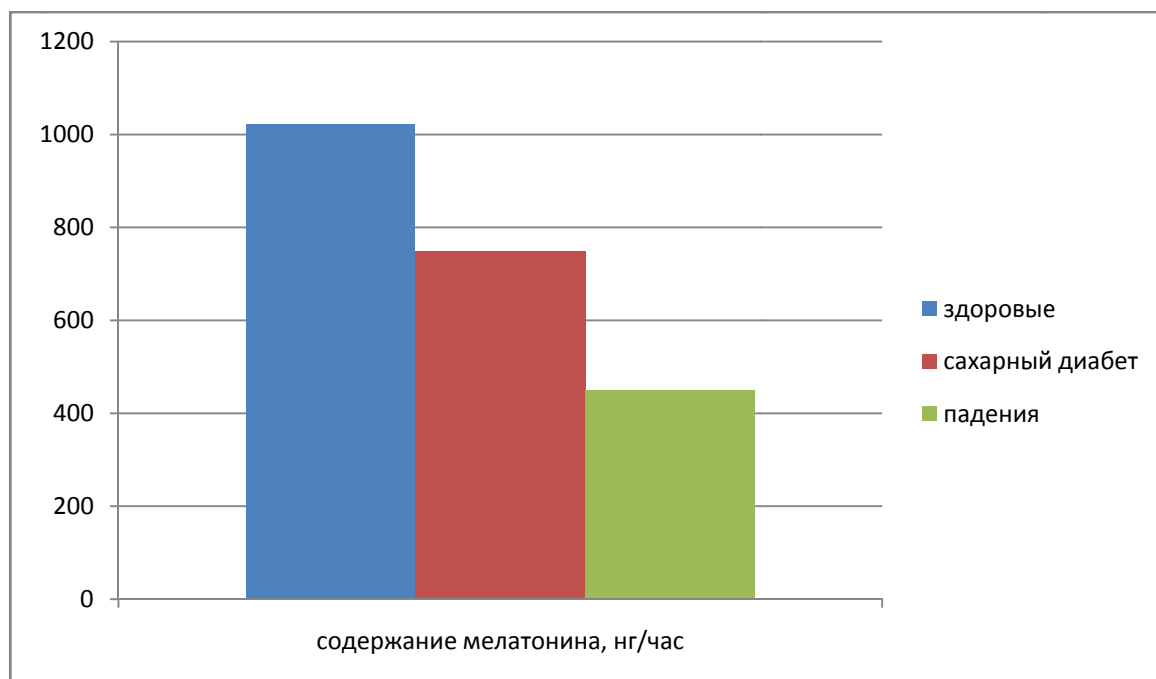


Рис. 1 Экскреция мелатонина при различных клинических ситуациях

Особенности продукции серотонина

Содержание 5-НТ составляло у пациентов первой группы $84,7 \pm 5,9$ пг/мл, у пожилых пациентов с сахарным диабетом без падений уровень этой сигнальной молеку-



лы достоверно повышался и составлял $102,7 \pm 9,7$ пг/мл, в третьей группе пациентов содержание 5-НТ было достоверно большим по сравнению как со здоровыми людьми среднего возраста, так и пожилыми людьми с сахарным диабетом без падений – $144,5 \pm 8,1$ пг/мл, $p < 0,05$ (рис. 2).

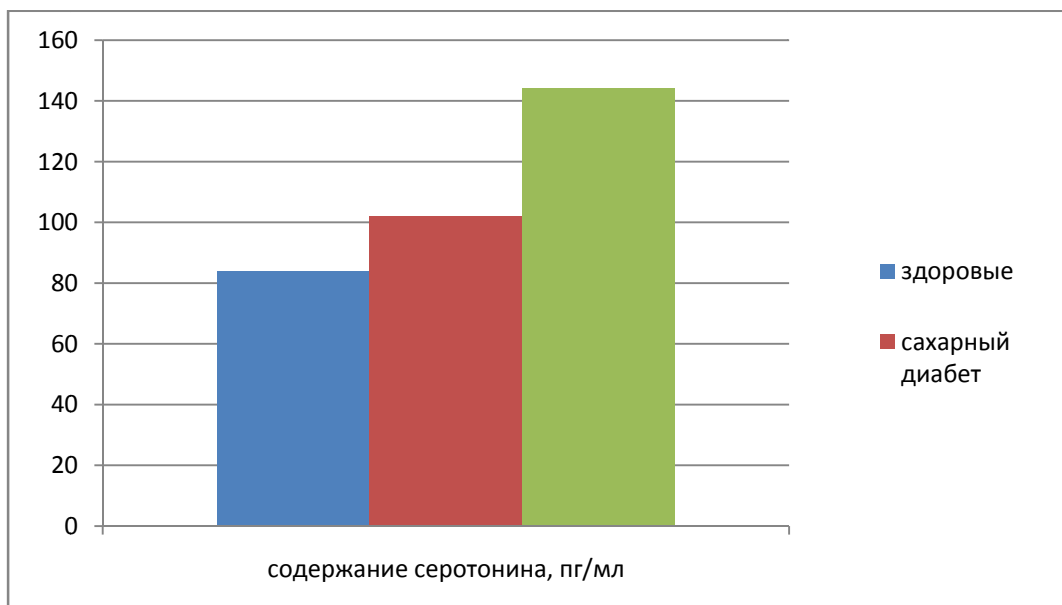


Рис. 2. Секреция мелатонина при различных клинических ситуациях

Особенности продукции эндотелина

Содержание ET-1 в пожилом возрасте при отсутствии патологии составляло $64,5 \pm 3,8$ пг/мл, в пожилом возрасте при сахарном диабете без падений оно составляло $85,7 \pm 4,1$ пг/мл ($p < 0,05$), в случае же присоединения падений отмечался достоверный рост содержания сигнальной молекулы по сравнению как с первой, так и второй группами, $103,7 \pm 5,3$, $p < 0,05$ (рис. 3).

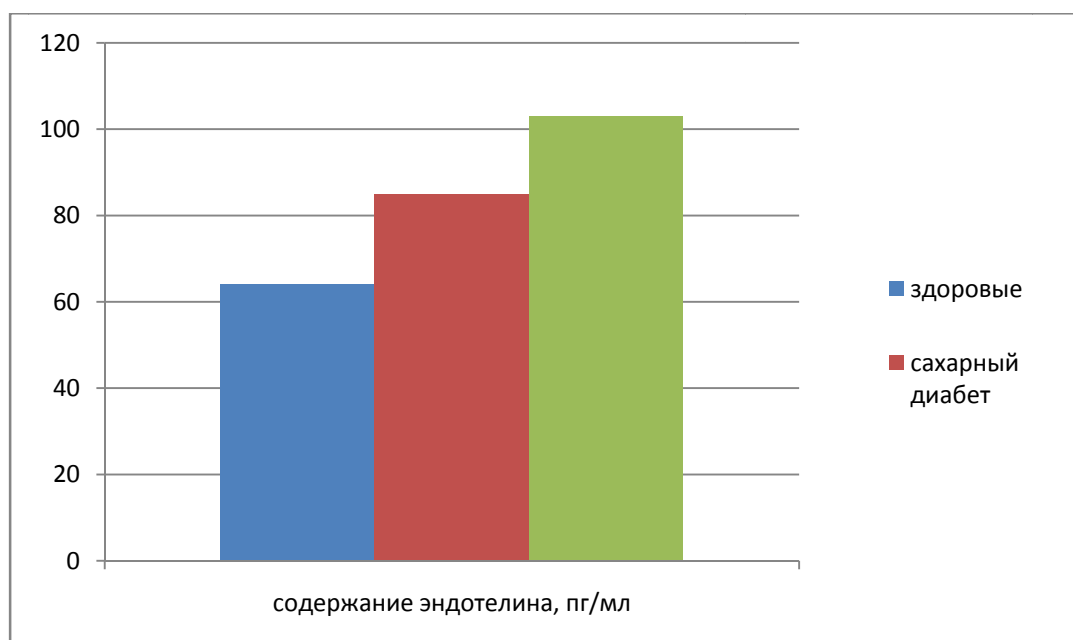


Рис. 3. Секреция эндотелина при различных клинических ситуациях

Обсуждение. Выявленные изменения содержания сигнальных молекул во многом позволяют раскрыть патогенетический механизм падений при сахарном диабете. В частности, мелатонин, продуцируясь во многих органах и тканях, обеспечивает модуляцию биоритмов человека, регуляцию пролиферации клеток и репаративных процессов, тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, обладает мощным антиоксидантным эффектом [2, 4]. 5-HT обладает мощным нейромедиаторным эффектом, обладает способностью к вазо- и бронходилатации; эндотелин продуцируется в эндотелии сосудов и обладает мощным вазоконстрикторным эффектом, уменьшая просвет бронхов [7]. В совокупности дисбаланс обсуждаемых сигнальных молекул способствует снижению степени адаптации пожилого человека к среде. Например, вазоконстрикторный эффект эндотелина способен приводить к повышению артериального давления, церебральной ишемизации с дисциркуляцией кровообращения в вертебробазиллярной области, что закономерно может привести к падению [8]. Дефицит мелатонина, его дисбаланс способствует нарушению адаптации ночью, что также может сопровождаться падениями [9]. В целом дисбаланс указанных сигнальных молекул разными патогенетическими путями при сахарном диабете и сопутствующей соматической патологии способен вызывать падения, что может быть учтено как прогностический фактор в системе геропрофилактики.

Выводы:

1. У людей пожилого возраста при наличии сахарного диабета без синдрома падений отмечается изменение уровней изученных сигнальных молекул, при этом достоверно снижается содержание мелатонина и повышается содержание серотонина и эндотелина.

2. При присоединении к сахарному диабету синдрома падений выявлено усугубление нейроиммуноэндокринного дисбаланса с достоверным снижением мелатонина и повышением содержания серотонина и эндотелина по сравнению с лицами, страдающими сахарным диабетом без падений.

3. Выявленные изменения содержания мелатонина, серотонина и эндотелина при сахарном диабете с синдромом падений могут быть использованы в качестве биохимического прогностического признака вероятности развития падений, что позволит своевременно предпринять комплекс профилактических мероприятий.

Литература

1. Кветной, И.М. APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии) / И.М. Кветной // Арх. пат. – 1981. – №1. – С. 81-87.
2. Kultsehtzky, N.K. Zur Frage uber den Ban des Darmkanals / N.K. Kultsehtzky // Arch. Mikroskop. Anat. Forsch. – 1897. – Bd.49. – S. 7-16.
3. Burnstock, G. Purinergic nerves / G. Burnstock // Hharmacol. Rev. – 1972. -- Vol.24. – P. 509.
4. Buffa, R. Immunohistochemical identification of the cholecystokinin cell in the intestinal mucosa / R.Buffa, E.Solcia, W. Go.Vay Liang // Gastroenterology. – 1976. – Vol.70. – №4. – P. 528-632.
5. Carney, J. Alimentary tract manifestations of multiple endocrine neoplasia, type 2b / J. Carney, A. Hayies // Mayo Clin. Proc. – 1977. – Vol.52. – №9-10. – P. 543-555.
6. Erspamer, V. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine / V. Erspamer // Nature. – 1952. – Vol.169. – №4305. – P. 800-801.
7. Larsson, L.-I. On the possible existence of multiple endocrine, paracrine and neurocrine messengers in secretory cell systems / L.-I.Larsson // Invest. Cell. Pathol. – 1980. – Vol.3. – P. 73-85.
8. Martin, J.B. Neuroendocrinology and brain peptides // Psycho-neuroendocrine dysfunction/J.B.Martin,N.S.Shah, A.G.Donald // Plenum Publishing Corporation. – 1984. – P. 15-40.
9. Matthews,C.D. Melatonin in man / C.D.Matthews, D.J.Kennaway, A.J.G.Fellenberg // Melatonin: current status and perspectives – Oxford – Pergamon Press. – 1981. – P. 371-381.



FALLS OF ELDERS WITH DIABETES MELLITUS: NEUROIMMUNOENDOCRINECHANGES

A.N. ILNITSKIJ¹
G.N. SOVENKO²
YU.V. BAHMUTOVA³
A.E. LITVINOV⁴

*<sup>1)Polotsk State University,
Novopolotsk,Belorus</sup>*

*<sup>2)Belgorod National
ResearchUniversity</sup>*

*<sup>3) Municipal hospital №1,
Belgorod</sup>*

*<sup>4)The Hospital
for War's members,
Belgorod</sup>*

e-mail: a-ihnitski@yandex.ru

The neuroimmunoendocrine problems of falls of elders with diabetes mellitus are discussed in article. Authors proved that when diabetes mellitus is complicated by falls the neuroimmunoendocrine dysbalance is formed with the decreasing of levels of melatonin and increasing of endothelin and serotonin in comparison with the patients suffered with diabetes mellitus without falls. The revealed changes in the levels of melatonin, endothelin and serotonin in patients with diabetes mellitus with falls can be used as biochemical marker of falls risk wich allow to increase the quality of geroprophy-laxys.

Keywords: diabetes mellitus, falls, elders.

УДК 614.21(470.325)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДНЕВНЫХ СТАЦИОНАРОВ В ГОСУДАРСТВЕННЫХ И ЧАСТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Н.М. КУНИЦЫНА¹
В.В. ЛЮЦКО²
Э.В. ФЕСЕНКО¹
Е.В. ЮДИНА¹
Я.С. КОНОВАЛОВ³
Д.В. АКСЕНОВ³

*¹Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

*²Медицинский центр
«Ваша клиника»,
г. Москва*

*³Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

e-mail: ela-la-alo@mail.ru

В статье представлен анализ клинической, социальной и экономической эффективности работы дневных стационаров.

Ключевые слова: дневной стационар, сравнительная эффективность

Введение. На сегодняшний день дневные стационары стали ответом на необходимость обеспечить удовлетворение потребности населения в высококачественной медицинской помощи, на требование разработки и внедрения прогрессивных форм и методов организации работы больничных и внебольничных учреждений здравоохранения, рациональное использование имеющихся материально-технических ресурсов и кадрового потенциала. Одной из таких форм являются альтернативные формы госпитализации; дневные стационары при поликлиниках, диспансерах, стационарах [1].

Поэтому в настоящее время все более актуальным становится вопрос эффективности работы дневных стационаров.

Оценка эффективности работы дневных стационаров и решение вопросов ее повышения позволит не только решить многие вопросы ресурсосбережения в здравоохранении, но и, возможно, повысить конкурентоспособность как частных, так и государственных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ). Станет возможным поиск новых путей интенсификации лечебно-диагностического процесса.

Целью нашего исследования явилось изучение сравнительной эффективности дневных стационаров в государственных и частных учреждениях.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе медицинского центра «Поколение» г. Белгорода и МЦ «Ваша клиника» г. Москва. Изучено оказание медицинской помощи 1593 пациентам.

Все пациенты были разделены на 4 группы. В группу пациентов 1А (первая контрольная группа) вошло 402 пациентов среднего возраста, получивших амбулаторную помощь в государственных поликлиниках (из них – 131 терапевтического, 119 офтальмологического и 152 стоматологического профилей); возраст пациентов составил от 40 до 49 лет, средний возраст $44,2 \pm 2,2$ года, мужчин – 196, женщин – 206 человек. В группу пациентов 1Б (первая исследуемая группа) вошло 404 пациента пожилого и старческого возраста, получивших амбулаторную помощь в государственных поликли-



никах (из них – 147 терапевтического, 133 офтальмологического и 124 стоматологического профилей); возраст пациентов составил от 60 до 84 лет, средний возраст $72,1 \pm 5,8$ лет, мужчин – 188, женщин – 216 человек.

В группу пациентов 2А (вторая контрольная группа) вошло 359 пациентов среднего возраста, получивших амбулаторную помощь в коммерческих поликлиниках (из них – 126 терапевтического, 111 офтальмологического и 122 стоматологического профилей); возраст пациентов составил от 40 до 49 лет, средний возраст $45,0 \pm 3,1$ года, мужчин – 170, женщин – 189 человек.

В группу пациентов 2Б (вторая исследуемая группа) вошло 428 пациентов пожилого и старческого возраста, получивших амбулаторную помощь в коммерческих поликлиниках (из них – 136 терапевтического, 141 офтальмологического и 143 стоматологического профилей); возраст пациентов составил от 60 до 86 лет, средний возраст $71,9 \pm 5,4$ года, мужчин – 201, женщин – 227 человек.

Изучали следующие показатели, характеризующие сервисную составляющую терапевтической поликлинической службы:

- очередь на прием (в днях), определяли путем анализа медицинской документации;
- время ожидания приема в поликлинике (в минутах), определяли путем хронометрирования;
- удовлетворенность сервисом (в баллах), определяли путем анкетирования пациентов по 5-балльной визуальной аналоговой шкале.

Была проведена оценка деятельности дневных стационаров по следующим показателям: средняя длительность пребывания (по данным медицинской документации, в койко-днях), вариабельность пребывания (по данным медицинской документации, в койко-днях, оценивали минимальную и максимальную продолжительность пребывания 95% случаев, при этом при изучении этого показателя 5% крайних значений не учитывали), очередь на госпитализацию (по данным документации, в календарных днях), кратность осмотра врачом (по данным хронометрирования, количество осмотров в день), длительность пребывания в дневном стационаре в день (по данным хронометрирования, в часах).

Клиническую эффективность лечения в дневных стационарах пациентов пожилого и старческого возраста оценивали следующим образом. Изучали динамику физической работоспособности (по данным велоэргометрического теста, в кгм/мин), динамику теста с 6-минутной ходьбой (в метрах), динамику фракции выброса (по данным эхокардиографии), динамику функционального состояния по значениям «улучшение нарушенных функций», «без динамики», «ухудшение нарушенных функций». Указанные показатели изучали перед поступлением в дневной стационар и через 1 месяц после выписки.

Динамику качества жизни изучали до и после лечения в дневном стационаре с одномосячным интервалом по опроснику SF-36.

Результаты и обсуждение. В исследовании была рассмотрена вариабельность пребывания больных в дневном стационаре, взяты во внимание минимальные и максимальные сроки пребывания, за исключением 5% крайних случаев. При проведении оценки вариабельности было выяснено, что для пожилых пациентов государственных ЛПУ вариабельность пребывания в дневном стационаре составила от 9 до 12 койко-дней, для пациентов среднего возраста государственных ЛПУ – от 8 до 13, для пожилых пациентов частных ЛПУ – от 4 до 17, для пациентов среднего возраста – от 4 до 14. Таким образом, вариабельность пребывания пациентов в дневных стационарах частных ЛПУ была достоверно выше ($p < 0,05$) как для пациентов среднего, так пожилого и старческого возраста, что свидетельствовало о больших возможностях в управлении ресурсами данной службы

Таблица 1

Показатели деятельности дневных стационаров

Показатель	Группа пациентов			
	1Б	1А	2Б	2А
Средняя длительность пребывания (койко-дней)	10,2	10,1	10,4	9,9
Вариабельность пребывания (койко-дней, min/max, 95% случаев)	9-12	8-13	4-17*	4-14*
Очередь на госпитализацию (дней)	12,8	5,9	0,4*	0,3*
Кратность осмотра врачом (в день)	1,1	1,1	1,9*	1,2**
Длительность пребывания в дневном стационаре в день (час)	3,1	2,9	3,9*	3,0**

* – $p < 0,05$ между группами 2Б и 1Б, 2А и 1А

** – $p < 0,05$ между группами 2Б и 2А

В государственных ЛПУ имела место значительная очередь на госпитализацию – для пожилых пациентов государственных ЛПУ она составила 12,8 дней, для пациентов среднего возраста – 5,9 дней, причем пожилые пациенты ожидали место в дневном стационаре достоверно выше, чем пожилые среднего возраста ($p < 0,05$). В частных ЛПУ очередь на госпитализацию в дневной стационар практически отсутствовала – для пожилых пациентов частных ЛПУ этот показатель составил от 0,4 дня, для пациентов среднего возраста – 0,3 дня. При этом этот показатель был достоверно меньше, чем для государственных ЛПУ ($p < 0,05$).

Кратность осмотра врачом составила для пожилых пациентов государственных ЛПУ 1,1 раз в день, для пациентов среднего возраста государственных ЛПУ – также 1,1, для пожилых пациентов частных ЛПУ – 1,9, для пациентов среднего возраста – 1,2.

Кратность осмотра врачом и ежедневная продолжительность пребывания в дневном стационаре пожилых и старых больных, находящихся на лечении в частных ЛПУ, выше как по сравнению с пациентами среднего возраста частных ЛПУ, так и по сравнению с пожилыми больными государственных учреждений.

Ежедневная продолжительность пребывания больного в дневном стационаре составила для пожилых пациентов государственных ЛПУ 3,1 часа, для пациентов среднего возраста государственных ЛПУ – 2,9, для пожилых пациентов частных ЛПУ – 3,9, для пациентов среднего возраста – 3,0.

Таким образом, кратность осмотра врачом и ежедневная продолжительность пребывания в дневном стационаре больных пожилого и старческого, находящихся на лечении в частных ЛПУ, была выше как по сравнению с пациентами среднего возраста частных ЛПУ ($p < 0,05$), так и по сравнению с пожилыми больными государственных учреждений ($p < 0,05$).

Была также проведена оценка клинической эффективности лечения в дневных стационарах пациентов пожилого и старческого возраста.

В группе пациентов пожилого возраста, которые лечились в государственных учреждениях, до лечения в дневном стационаре показатель физической работоспособности составил $542,2 \pm 7,3$ кгм/мин, после лечения – $672,4 \pm 3,4$ кгм/мин. Несмотря на то, что исходные и конечные показатели достоверно меньше, чем у пациентов среднего возраста ($582,4 \pm 4,5$ и $714,4 \pm 3,8$ кгм/мин), динамика была положительной ($p < 0,05$).

В группе пациентов пожилого возраста, которые лечились в частных учреждениях, до лечения в дневном стационаре показатель физической работоспособности составил $556,7 \pm 6,0$ кгм/мин, после лечения – $658,8 \pm 5,1$ кгм/мин. Несмотря на то, что исходные и конечные показатели достоверно меньше, чем у пациентов среднего возраста ($578,3 \pm 4,6$ и $710,4 \pm 4,9$ кгм/мин), динамика была положительной ($p < 0,05$).

В значениях показателей физической работоспособности и их динамике не было выявлено отличий во всех возрастных группах между пациентами, лечившимися в государственных и частных учреждениях ($p < 0,05$).

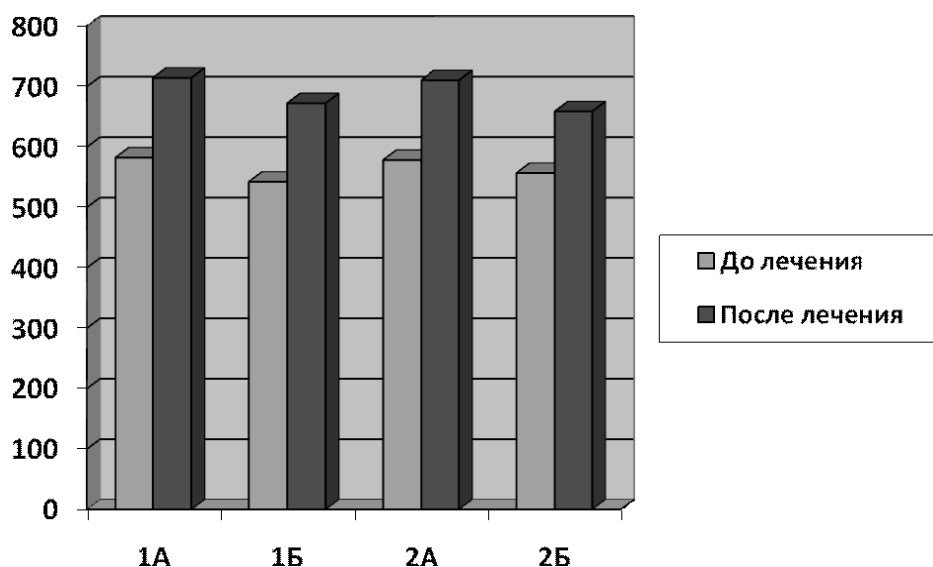


Рис. 1. Динамика физической работоспособности при лечении в дневном стационаре:
1А – государственные поликлиники, пациенты среднего возраста;
1Б – государственные поликлиники, пациенты пожилого и старческого возраста;
2А – коммерческие поликлиники, пациенты среднего возраста;
2Б – коммерческие поликлиники, пациенты пожилого и старческого возраста.

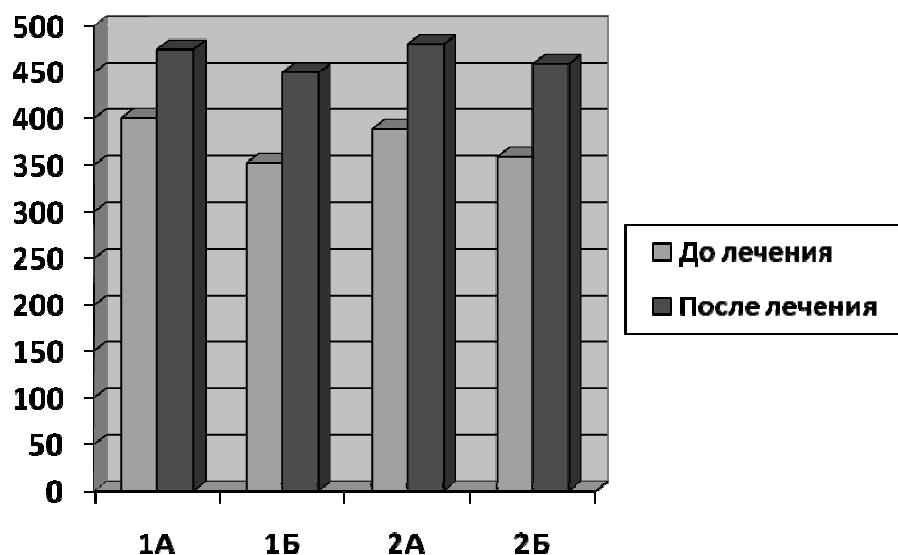


Рис. 2. Динамика теста с 6-минутной ходьбой до и после лечения в дневном стационаре.
1А – государственные поликлиники, пациенты среднего возраста;
1Б – государственные поликлиники, пациенты пожилого и старческого возраста;
2А – коммерческие поликлиники, пациенты среднего возраста;
2Б – коммерческие поликлиники, пациенты пожилого и старческого возраста.

Динамика теста с 6-минутной ходьбой. В группе пациентов пожилого возраста, которые лечились в государственных учреждениях, до лечения в дневном стационаре показатель теста с 6-минутной ходьбой составил $352,2 \pm 6,4$ м, после лечения – $449,4 \pm 3,3$ м. Несмотря на то, что исходные и конечные показатели достоверно меньше, чем у пациентов среднего возраста ($400,2 \pm 4,3$ и $474,4 \pm 2,9$ м), динамика была положительной ($p < 0,05$).

В группе пациентов пожилого возраста, которые лечились в частных учреждениях, до лечения в дневном стационаре показатель теста с 6-минутной ходьбой составил $358,6 \pm 5,5$ м, после лечения – $459,0 \pm 4,0$ м. Несмотря на то, что исходные и конечные показатели достоверно меньше, чем у пациентов среднего возраста ($388,2 \pm 3,0$ и $480,1 \pm 4,4$ м), динамика была положительной ($p < 0,05$).

В значениях показателей теста с 6-минутной ходьбой и их динамике не было выявлено отличий во всех возрастных группах между пациентами, лечившимися в государственных и частных учреждениях ($p < 0,05$).

Динамика фракции выброса. В группе пациентов пожилого возраста, которые лечились в государственных учреждениях, до лечения в дневном стационаре показатель фракции выброса составил $40,2 \pm 0,4\%$, после лечения – $42,4 \pm 1,1\%$. Исходные и конечные показатели были аналогичны таковым у пациентов среднего возраста ($41,3 \pm 2,3\%$ и $41,4 \pm 2,5\%$), динамику в процессе лечения не претерпели ($p > 0,05$).

В группе пациентов пожилого возраста, которые лечились в частных учреждениях, до лечения в дневном стационаре показатель фракции выброса составил $40,4 \pm 0,7\%$, после лечения – $41,0 \pm 3,0\%$. Несмотря на то, что исходные и конечные показатели были достоверно меньше, чем у пациентов среднего возраста ($41,8 \pm 2,0\%$ и $41,9 \pm 2,4\%$), динамику в процессе лечения не претерпели ($p > 0,05$).

В значениях показателей теста с 6-минутной ходьбой и их динамике не было выявлено отличий во всех возрастных группах между пациентами, лечившихся в государственных и частных учреждениях ($p < 0,05$).

Об эффективности работы дневных стационаров можно судить и по динамике функционального состояния пациентов. В нашем исследовании мы оценивали эффективность лечения в дневном стационаре по совокупности динамики жалоб пациентов и объективного статуса.

У пациентов пожилого и старческого возраста, которые проходили лечение в дневном стационаре государственных ЛПУ, состояние нарушенных функций улучшилось у 82,2% пациентов, отсутствие восстановления функций имело место в 17,0% случаев, ухудшение – 0,8%.

У пациентов среднего возраста, которые проходили лечение в дневном стационаре государственных ЛПУ, состояние нарушенных функций улучшилось у 84,1% пациентов, отсутствие восстановления функций имело место в 15,2% случаев, ухудшение – 0,7%.

У пациентов пожилого и старческого возраста, которые проходили лечение в дневном стационаре частных ЛПУ, состояние нарушенных функций улучшилось у 83,6% пациентов, отсутствие восстановления функций имело место в 15,8% случаев, ухудшение – 0,6%.

У пациентов среднего возраста, которые проходили лечение в дневном стационаре частных ЛПУ, состояние нарушенных функций улучшилось у 85,1% пациентов, отсутствие восстановления функций имело место в 14,6% случаев, ухудшение – 0,3%.

Таким образом, в нашем исследовании мы не выявили достоверной динамики в функциональном состоянии пациентов в зависимости от возраста ($p > 0,05$) и от формы собственности учреждения ($p > 0,05$).

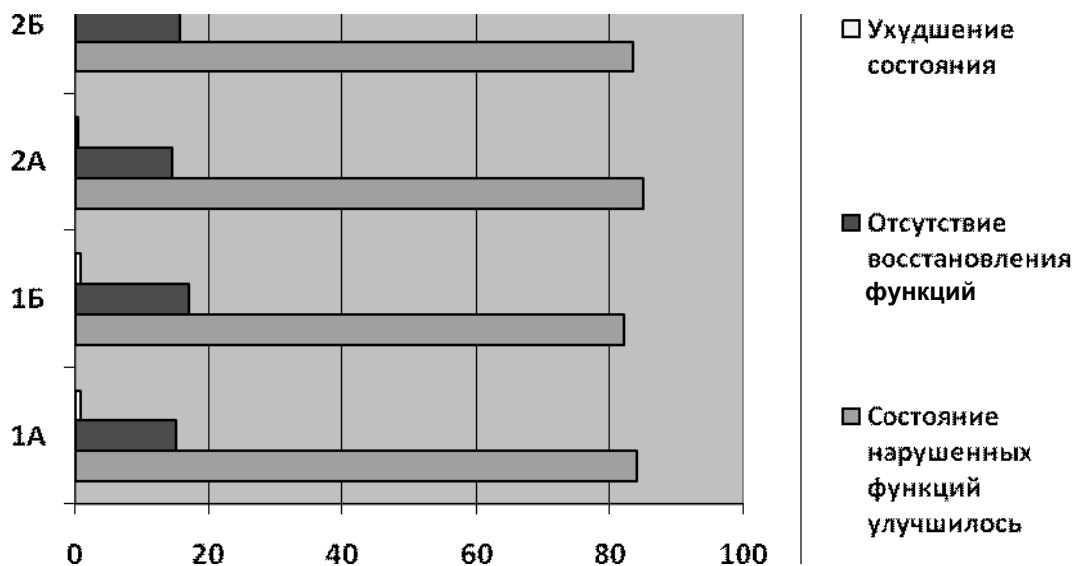


Рис. 3. Динамика функционального состояния до и после лечения в дневном стационаре
 1А – государственные поликлиники, пациенты среднего возраста;
 1Б – государственные поликлиники, пациенты пожилого и старческого возраста;
 2А – коммерческие поликлиники, пациенты среднего возраста;
 2Б – коммерческие поликлиники, пациенты пожилого и старческого возраста.

Не стоит забывать и о таком важном показателе, как качество жизни.

В государственных учреждениях у пациентов как среднего, так пожилого и старческого возраста при завершении лечения в дневном стационаре по мере улучшения состояния отмечалась положительная динамика качества жизни по следующим показателям: было достигнуто достоверное уменьшение болевого синдрома, улучшилось физическое и социальное функционирование.

В частных учреждениях, также как и в государственных, у пациентов как среднего, так пожилого и старческого возраста при завершении лечения по мере улучшения состояния отмечалась положительная динамика качества жизни по следующим показателям: было достигнуто достоверное уменьшение болевого синдрома, улучшение физического и социального функционирования ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем для этих показателей). По этим показателям динамика была идентичной результатам лечения в государственных учреждениях. А вот по показателям психологического здоровья и ролевого эмоционального функционирования в частных учреждениях, в отличие от государственных, во всех возрастных группах была отмечена положительная динамика ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем и с результатами лечения в государственных учреждениях).

Также важно упомянуть и о высокой социальной эффективности дневных стационаров. Пациентам предоставляется возможность вести активный образ жизни, не нарушая при этом привычный режим, в том числе и питания, что в целом также благоприятно влияет на состояние психоэмоциональной сферы пациента.

Весьма значимым является вопрос экономической эффективности работы дневных стационаров.

Очень показательным в отношении экономической эффективности работы дневных стационаров является исследование Л. Ф. Молчановой, И.Л. Грачевой [3].

Экономическая эффективность лечения в условиях дневного стационара определялась путем анализа затрат на оказание медицинской помощи по статьям сметы,

средней стоимости койко-дня и длительности лечения больных. Оценивались прямые материальные затраты, хозяйственные расходы, затраты на оплату труда и начисления на заработную плату с последующим расчетом стоимости оказания медицинской услуги. Основными источниками финансирования как дневного, так и круглосуточного стационара являлись доходы, получаемые из Регионального фонда обязательного медицинского страхования, и бюджетные средства. Расходы на лечение больных обеих групп и их место в структуре расходов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Среднегодовые расходы по статьям сметы на 1 больного, руб.

Статья расходов	Дневной стационар	Круглосуточный стационар
Заработная плата и начисления на заработную плату	126,9	528,9
Медикаменты и перевязочные средства	61,6	124,0
Питание	23,0	65,0
Мягкий инвентарь	5,7	5,3
Коммунальные услуги	21,6	23,2
Прочие текущие расходы	6,7	7,2
Капитальный ремонт	3,0	5,3
Всего	248,5	758,9

Полученные данные свидетельствуют о том, что стоимость оказания медицинской помощи больным в условиях специализированного нефрологического отделения была почти в 3 раза выше, чем в дневном стационаре.

Как видно из табл. 2, распределение расходов в круглосуточном и дневном стационарах существенно различалось, особенно по статьям «заработная плата» и «питание». В дневном стационаре затраты по статье «заработная плата» оказались ниже в 4,2 раза, что связано с сокращением времени работы медицинского персонала по сравнению с круглосуточным стационаром (за счет исключения дежурств в ночное время), расходы на питание больных – в 2,8 раз меньше (одноразовое питание вместо трехразового). Расходы по статье «медикаменты» в специализированном отделении были незначительно выше, что доказывает небольшую разницу в терапии однотипных больных при лечении в круглосуточном и дневном стационарах.

В результате средняя стоимость 1 койко-дня в дневном стационаре составила 255,5 руб., что в 2,9 раз ниже, чем в круглосуточном стационаре (758,0 руб.). Учитывая разницу в сроках лечения, примерный экономический эффект при лечении в условиях дневного стационара в расчете на 1 больного составил 3941,6 руб.

Заключение. Таким образом, по результатам проведенных исследований можно сделать вывод об эффективности лечения больных в стационарзамещающих условиях, что позволяет более рационально использовать дорогостоящий специализированный коечный фонд. Организация лечения во внебольничных условиях является клинически и экономически обоснованной. Несомненными являются экономическая, социальная и клиническая эффективность лечения пациентов в условиях дневного стационара.

Литература

1. Арабчиков, К.Н. Проблемы конкурентоспособности в системе российского здравоохранения / К.Н. Арабчиков, / Вестник АКСОР. – 2009. – №1. – С.30-32
2. Молчанова, Л.Ф. Организация работы медицинских отделений и служб. Обеспечение качества медицинской помощи. Приоритетный национальный проект и Концепция развития



здравоохранения. Общие экономические вопросы / Л.Ф. Молчанова, И.Л. Грачева // «Заместитель главного врача». – 2009. – №10.

3. http://rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/assoc_mosk_vuz_soc_obslyzh_obraz/pankov/nom_68_4_7_1_vppcd_o_pudzm.pdf (дата обращения 28.09.2011)

COMPARATIVE EFFICIENCY OF DAYHOSPITAL IN PUBLIC AND PRIVATE INSTITUTIONS

N.M. KUNITSYNA¹

V.V. LUTSKO²

E.V. FESENKO¹

E.V. YUDINA¹

Y.A.S. KONOVALOV³

Д.В. АКСЕНОВ³

*¹⁾Belgorod National
Research University*

*²⁾Medical Center
«Your clinic»,
Moscow*

*³⁾St.Petersburg Institute
of Bioregulation
and Gerontology,
NMB of RAMS*

e-mail: ela-la-alo@mail.ru

The paper presents an analysis of clinical, social and economic efficiency of day hospitals in public and private institution.

Keywords: day hospital, effectiveness.

УДК 616.1-053.9

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ К ФАРМАКОТЕРАПИИ

Э.В. ФЕСЕНКО¹
Я.С. КОНОВАЛОВ²
Д.В. АКСЕНОВ²
К.В. ПЕРЕЛЫГИН²

¹*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

²*Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

e-mail: ela-la-alo@mail.ru

На сегодняшний день наблюдается низкая приверженность к лечению пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией. Существует большая необходимость внедрения системных подходов, которые направлены на повышение приверженности пожилых пациентов к фармакотерапии.

Ключевые слова: приверженность, фармакотерапия

Введение. Лечение хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) у лиц пожилого и старческого возраста является важной и сложной проблемой. Важность ее предопределяется тем, что в структуре заболеваемости сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место, у людей пожилого возраста они протекают тяжелее, чаще ведут к смертельным исходам, причем в каждом следующем пятилетии возраста показатель смертности на 100 тыс. населения увеличивается в 2-2,5 раза. Если в группе лиц 60–64 лет при ХИБС он равен 719, то в группе 70–74 лет – 1556, в группе 80–84 лет – уже 3913. Поэтому актуален вопрос выбора правильной тактики лечения этих больных [1].

Сложность лечения ХИБС у пожилых пациентов обусловлена несколькими факторами: более частыми осложнениями, особенно нарушениями ритма, сердечной недостаточностью; полиморбидностью за счет сочетания с сахарным диабетом II типа, дисциркуляторной энцефалопатией, бронхообструктивным синдромом. Но наиболее важным фактором является низкая приверженность пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии. Особенно актуальной эта проблема становится при назначении длительной терапии по поводу заболеваний, не сопровождающихся существенной субъективной симптоматикой, прежде всего болевым синдромом. Ожидаемая приверженность к лечению у этой категории пациентов крайне низка, тогда как необходимость постоянной терапии очевидна и продиктована профилактикой фатальных осложнений.

На сегодняшний день эта проблема становится особенно актуальной: множество исследований продемонстрировали связь между недостаточной приверженностью к лечению и низкой эффективностью терапии.

В настоящее время вместо термина «compliance» – согласие пациента на терапию – врачи предпочитают использовать более широкое понятие «adherence» – приверженность к терапии.

Под приверженностью к лечению понимают степень соответствия поведения больного (в отношении приема препаратов, соблюдения диеты и других мер изменения образа жизни) рекомендациям, полученным от врача (Haynes, Sarchett, 1979).

Наиболее часто приверженность в отношении лекарственной терапии определяется как прием, по крайней мере, 80% назначенных препаратов от должного.



Примерами неприверженности к терапии являются прием несоответствующей дозы лекарственного препарата, в неправильное время, перерывы, пропуски визитов к врачу.

По данным ряда исследований, недостаточная приверженность назначенной врачом терапии имеется у 26-59% пожилых пациентов, а большинство вмешательств увеличивают приверженность лечению чуть более чем на 10%, в то же время являясь достаточно затратными по времени или слишком сложными для внедрения в повседневную практику. Все это делает крайне актуальным поиск новых путей по увеличению приверженности лечению, особенно среди пожилых пациентов.

Целью нашего исследования явилось изучение современных проблем обеспечения приверженности пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией к фармакотерапии.

Материал и методы. Проведен анализ периодической литературы и интернет-ресурсов за последние 10 лет.

Результаты и обсуждение. Существует множество причин, приводящих к плохой приверженности пациентов пожилого возраста к фармакотерапии. Рассмотрим наиболее весомые.

Характер проводимой терапии, в первую очередь ее переносимость, эффективность и удобство для больного – один из основных факторов, определяющих приверженность к лечению. Считается, что переносимость лечения – ведущая причина «удержания» или отказа от проводимой терапии. Побочные эффекты терапии – одна из основных причин плохой приверженности к лечению. Возникающие побочные эффекты от медикаментозной терапии не только значительно тяжелее переносятся в пожилом возрасте, но вместе с тем могут усугублять проявления имеющейся патологии и тем самым ухудшать качество жизни.

Пациентам пожилого и старческого возраста назначается несколько лекарственных препаратов, с разным временем приема и кратностью, поэтому таким пациентам сложно ориентироваться в этой вынужденной полипрагмазии в течение суток. И в связи с этим пожилым пациентам не всегда удается четко следовать рекомендациям и назначениям врача.

Так, в США среднестатистический пациент в возрасте более 65 лет получает в среднем 10,7 новых или возобновляемых рецептов. В Италии 40% людей старше 70 лет ежедневно принимают от 4 до 6 препаратов, а еще 12% – более 9 лекарств [2].

В одном из крупных европейских исследований, проведенном в 2007 году и включившем в себя 7904 пациента пожилого и старческого возраста 65-85 лет, было показано, что у 74% имелось, по крайней мере, одно нерациональное назначение лекарственного препарата.

В среднем, каждый пожилой пациент, принявший участие в исследовании, получал 11,9 различных препаратов, из них 9,0 – на регулярной основе и 2,9 – по необходимости, 65 % пожилых пациентов получали более 10 препаратов сразу [3].

Что касается кратности приема то прием препаратов однократно в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный прием, и тем более многократный.

Не стоит забывать и о влиянии социальных и экономических факторов на приверженность пожилых пациентов к фармакотерапии, характер которых существенно варьирует в различных странах и зависит от системы финансирования здравоохранения. В странах, где затраты на приобретение лекарственных препаратов полностью покрываются пациентами, что справедливо в большей степени для России, стоимость лечения приобретает немаловажное значение в последующей приверженности к терапии. В связи с этим для России чрезвычайно важное значение имеют фармакоэкономические аспекты терапии, особенно заболеваний, лечение которых производится годами и десятилетиями.

Снижение приверженности больного к лечению может быть и вследствие ухудшения памяти и/или снижения интеллекта. Схемы лечения больных желательно делать

простыми и удобными. Необходима разработка новых лекарственных форм препаратов, удобных для приема, позволяющих пациентам с когнитивными расстройствами не пропускать прием препаратов и не нарушать режим дозирования (блистеры с цветной маркировкой ячеек, контейнеры для препаратов со звуковыми сигналами и другие).

Очень показательным в отношении основных причин низкой приверженности к фармакотерапии пациентов пожилого возраста с сердечной патологией является исследование, проведенное С.В. Гарькиной, включившее 201 пациента пожилого возраста с различными стадиями ХСН. Исследование проводилось на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера и Клиники факультетской терапии СамГМУ в 2007 – 2008 гг. [4].

В данном исследовании было выявлено: люди с высшим образованием показали приверженность к лечению в 2,1 раза выше, чем со средним образованием ($p < 0,01$).

При этом оказалось, что приверженность к лечению у работающих пациентов пожилого возраста несколько выше, чем у неработающих, хотя статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При изучении факторов, влияющих на приверженность установлено, что она минимальна у пожилых, проживающих в одиночестве. При этом выявлена высокая приверженность пациентов, чьи родственники обладали высоким материальным уровнем и были готовы оплачивать дорогостоящее лечение.

Всего из 201 опрошенных, которым было назначено лечение, 24 (11,9%) не продолжали прием рекомендованных препаратов после выписки, среди них 13 пациентов самостоятельно отменили прием медикаментов в течение первых 3 месяцев после начала курса терапии, 7 больных – после 3–6 месяцев, и еще 4 – после 10 месяцев лечения. При анкетировании были выявлены основные причины нарушения приема лекарственных препаратов у пожилых пациентов (рис.1).

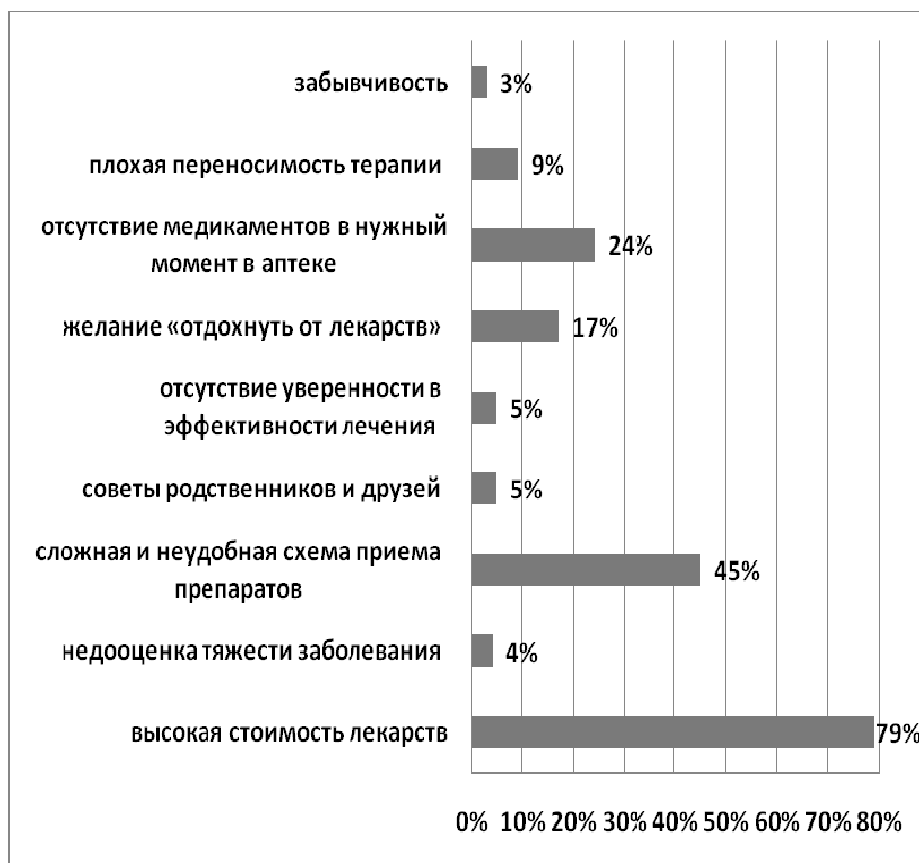


Рис 1. Основные причины нарушения приема лекарственных препаратов



Чаще всего опрошенные пациенты ссылались на финансовые проблемы (79%). В большинстве случаев пациентам назначалась комбинированная терапия, что также способствовало снижению приверженности из-за сложных и неудобных схем приема препаратов (45%).

Среди причин нерегулярного приема лекарственных препаратов также были названы желание пациентов сделать перерывы в лечении для того, чтобы «отдохнуть от лекарств» (17%), и отсутствие медикаментов в нужный момент в аптеке (24%). Менее распространенными причинами, побудившими прервать терапию, были: недооценка тяжести заболевания и, соответственно, отсутствие видимой необходимости лечения у 4% пациентов, советы родственников и друзей (5%), отсутствие уверенности в эффективности лечения – у 5%. Плохая переносимость терапии была отмечена у 9%, в то время как 3% пациентов забывали вовремя принимать лекарства.

Выявление таких причин низкой приверженности, как «желание отдохнуть от лекарств» и «недооценка тяжести заболевания», свидетельствует: пациенты были недостаточно осведомлены о течении и прогнозе заболевания, необходимости длительного лечения и неукоснительного соблюдения режима дозирования и приема препаратов. Больные не осознали, что гарантия успешного лечения — высокая приверженность. В связи с этим врачам желательно проводить индивидуальное обучение пациентов на основе модели эффективного врачебного консультирования и активный амбулаторный мониторинг. Так, на примере данного исследования, подобный подход позволяет добиться значительного улучшения приверженности к терапии пожилых больных (рис. 2).

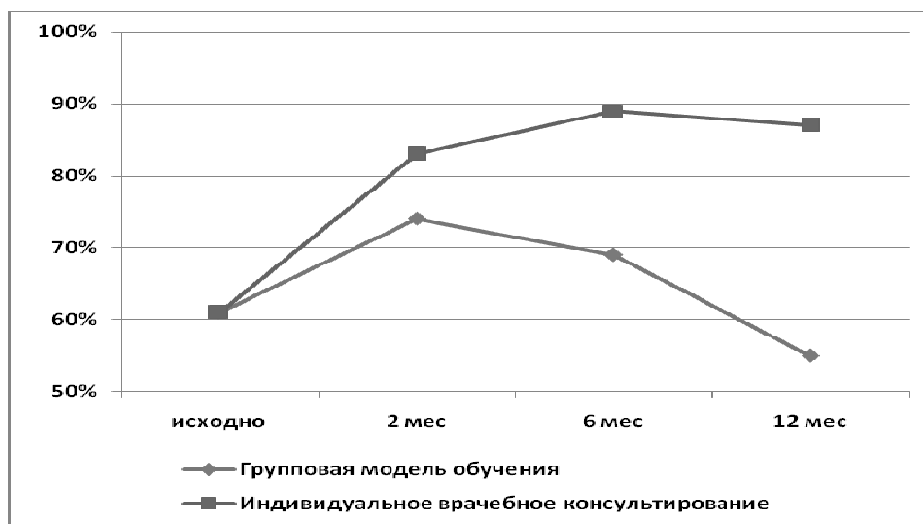


Рис. 2. Приверженность к терапии у пожилых больных ХСН

Индивидуальное консультирование является весьма эффективным методом повышения приверженности пациентов к лечению. Во время консультирования необходимо:

- информировать пациента о заболевании и лечении;
- оценить понимание и принятие заболевания пациентом, его ожидания от длительного наблюдения и лечения, обсудить имеющиеся сомнения и прояснить непонятные вопросы;
- информировать пациента о рекомендованных изменениях образа жизни, терапии и обеспечить его письменной информацией о назначениях;
- выявить проблемы, которые беспокоят пациента, предоставлять ему возможности выработать стратегию поведения для выполнения рекомендаций;

- подчеркивать необходимость длительного лечения;
- вовлекать пациента в принятие решений;
- обсуждать с пациентом возможные побочные эффекты препаратов.

Активное вовлечение пациента в процесс лечения, разработка схемы лечения уже повышают приверженность к фармакотерапии. И, несмотря на то, что проблема плохой приверженности пациентов пожилого возраста является сложной и для ее решений потребуется разработка системных подходов, уже сегодня на своем уровне каждый врач может сам улучшить ситуацию.

Заключение. Таким образом, приверженность к медикаментозному лечению является крайне важной задачей врачебной практики, и ключевой ступенью в движении от правильной диагностики и правильного выбора препарата к достижению благоприятного эффекта терапии. Обеспечение приверженности к лечению актуально для всех возрастных, социальных и нозологических групп, но особенно значимо для пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые зачастую обременены целым рядом заболеваний, вследствие этого получают целый ряд препаратов и в то же время зачастую имеют сниженную память и стеснены материально в покупке лекарств за свой счет. Кроме того, почти половина пожилых пациентов испытывает затруднения в понимании инструкций по приему лекарств, которые получает от врача. Все это делает крайне актуальным поиск новых путей по увеличению приверженности к лечению, особенно среди пожилых пациентов.

Литература

1. Гасилин, В.С. Особенности лечения хронической ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста / В.С. Гасилин //РМЖ. – 2001. – Т.9., №1.
2. Табеева, Г.Р. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте / Г.Р. Табеева, Ю.Э. Азимова//Практическая медицина. – 2010.
3. Зейгарник, М. Пожилые и лекарства / М. Зейгарник //Российские аптеки. – 2001. – №1. – С.28-31
4. Гарькина, С.В. Гармонизация лечения больных пожилого возраста с дисфункцией миокарда //Автореф. дис. канд. мед. наук.– Самара. – 2010.
5. <http://boris.bikbov.ru/2011/08/17/prostoy-i-effektivnyiy-metod-povyisheniya-priverzhennosti-lekarstvennomu-lecheniyu-u-pozhilyih-patsientov/> (дата обращения 23.09.2011)
6. Формирование приверженности к лечению гиполипидемическими препаратами: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=6385> (дата обращения 29.09.2011)
7. http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=1606 дата обращения 29.09.11)

MODERN PROBLEMS IN SECURING IN ADHERENCE OF OLDER PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES TO PHARMACOTHERAPY

E.V. FESENKO¹
YA.S. KONOVALOV²
D.V. AKSENOV²
K.V. PERELYGIN²

¹*Belgorod National Research University*

²*St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NMB of RAMS*

e-mail: ela-la-alo@mail.ru

To date, there is poor adherence to treatment for elderly and senile patients with cardiovascular disease. There is a great need to implement systematic approaches aimed at improving adherence to pharmacotherapy of elderly patients.

Keywords: adherence, pharmacotherapy.



УДК 616.89

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.Г. ГОРЕЛИК¹
А.Н. ИЛЬНИЦКИЙ²
Я.В. ЖУРАВЛЕВА³
К.В. ПЕРЕЛЫГИН⁴
Г.И. ГУРКО⁴

¹Городская клиническая
больница №1, г. Белгород

²Полоцкий государственный
университет, г. Новополоцк,
Беларусь

³Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет

⁴Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН

e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

В статье изложены данные о клинических синдромах, наиболее часто встречающихся в повседневной практике врача у лиц пожилого и старческого возраста. Основными из них являются соматические, которые включают в себя синдром мальнутриции, пролежни, недержание мочи и кала, падения и нарушения ходьбы, головокружение и атаксию, болевой синдром, нарушения слуха и зрения, потерю сознания; психические: деменция, депрессия, делирий, нарушения поведения и адаптации; а также социальные: утрата самообслуживания, зависимость от помощи других, социальная изоляция, подверженность насилию, нарушение семейных связей. В данной статье рассмотрена группа соматических синдромов.

Ключевые слова: клинические синдромы, соматический синдром, лица пожилого и старческого возраста.

В настоящее время, по современным представлениям, можно выделить три значимых группы синдромов в гериатрической практике. К ним относятся соматические, которые включают в себя синдром мальнутриции, пролежни, недержание мочи и кала, падения и нарушения ходьбы, головокружение и атаксию, болевой синдром, нарушения слуха и зрения, потерю сознания; психические: деменция, депрессия, делирий, нарушения поведения и адаптации; а также социальные: утрата самообслуживания, зависимость от помощи других, социальная изоляция, подверженность насилию, нарушение семейных связей.

В данной статье рассмотрена группа соматических синдромов, первым из которых выделен синдром недостаточности питания – синдром мальнутриции – патологическое состояние, причиной которого является недостаточный объем и калораж принимаемой пищи, приводящие к низким значениям индекса массы тела. Данный синдром характеризуется гипохолестеринемией, гипоальбуминемией, уменьшением размера талии/бедер. Распространенность его до 20% у лиц в возрасте старше 60 лет, если нет сопутствующей патологии, а при полиморбидных состояниях – 20 – 40%, причем у половины пациентов в тяжелой степени. Основными причинами являются: дефицит поступления полноценных продуктов, недостаточное поступление белков при удовлетворительном калораже и отдельных веществ (витамины), а также крайняя форма мальнутриции (при различной патологии, например, раке), полипрагмазия, тиреотоксикоз и сенильная анорексия.

Существует классификация, в которой выделяют три степени, в зависимости от индекса массы тела. При легкой степени индекс массы тела (ИМТ) больше 18 – 20 кг/м, наблюдается отсутствие соматических и функциональных нарушений, вес не менее 80% от нормального; а также снижение веса на 10% не менее чем за 6 месяцев.

При средней тяжести ИМТ равен 16 – 18 кг/м, в то же время вес в пределах 70 – 80% от нормального. При тяжелой степени ИМТ менее 16 кг/м, отмечается атрофия подкожной жировой клетчатки и медленное заживление ран, пациента беспокоит выраженная слабость. Лечение данной патологии представляет собой комплекс мероприятий, направленных на коррекцию калоража, который высчитывается по формуле Гарриса-Бенедикта.

Основной обмен рассчитывается: для мужчин $66 + [13,7 \times \text{масса тела (кг)}] + [5 \times \text{рост (см)}] - [6,8 \times \text{возраст (годы)}]$, а для женщин $655 + [9,6 \times \text{масса тела (кг)}] + [1,8 \times \text{рост (см)}] - [4,7 \times \text{возраст (годы)}]$.

Данные, полученные по этой формуле, являются «золотым стандартом». В лечении также используют фармакологическую стимуляцию аппетита: мегестрола ацетат в дозе до 800 мг в сутки и антидепрессант миртазапин до 30 мг в сутки.

Следующим синдромом, который следует выделить, являются пролежни. Они являются результатом ишемического поражения тканей в местах длительного давления, причем у лиц пожилого возраста их образование происходит в течение нескольких дней. В данной патологии имеет место огромное количество факторов риска, из которых основными являются мальнутриция, длительная иммобилизация, неврологический дефицит, контрактуры, недержание мочи и кала, сахарный диабет, деменция, инфекционная патология, нарушения периферического кровообращения и применение медикаментов (глюкокортикоиды, цитостатики и пр.) По статистике 70% всех случаев пролежней встречается в возрасте старше 70 лет. По степени тяжести пролежни разделяют на шесть стадий: I стадия – эритематозная, можно достичь быстрого обратного развития; стадия 2 – поверхностной ulcerации, поражены эпидермис и дерма; стадия 3 – некротическая, сухой некроз, но в пределах кожи; стадия 4 – некротические изменения затрагивают не только кожу, но и более глубокие структуры.

Лечение складывается в зависимости от вышеперечисленных стадий. Так, при I стадии применяют коллоидные мази; в стадиях 2 – 3 для ускорения эпителизации используют гидроколоиды и полиуретаны; при инфицировании – антисептики; при формировании грануляций – полиуретаны, гидроколоиды, альгинаты, гидрогели; при некрозе – гидрогели, а при 3 – 4 стадиях только хирургическое лечение. Несмотря на возможность лечения пролежней, важным является их профилактика, которая включает в себя периодическое уменьшение давления на выступающие участки кожи – не менее чем на 15 секунд каждые 10 минут. При этом обязательным является изменение положения не реже каждых 2 часов, применение специальных противопролежневых матрасов и контроль физиологических констант – артериального давления, достаточный прием жидкости, лечение анемии, нутрициальная поддержка.

Не менее важным является синдром недержания мочи. В нем выделяют стрессовое недержание, характеризующееся недостаточностью сфинктера; ургентное недержание – это императивные позывы на мочеиспускание в течение дня; смешанные формы, а также рефлекторное недержание, которое является причиной дисфункции центральной нервной системы; функциональное недержание (делирий, нарушения адаптации при госпитализации); фармакологическое недержание (прием антихолинергических препаратов, гипнотиков, диуретиков, альфа-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов). Лечение данной патологии начинается с нормализации питьевого режима, применения абсорбционных материалов и поведенческой терапии, включающей в себя приучение к частому мочеиспусканию. Иногда прибегают к фармакотерапии. Препаратами выбора являются селективные спазмолитики (детрузитол, смазмекс); трициклические антидепрессанты;



холиномиметики (неостигмин); альфа-симпатолитики (мидодрин); ингибиторы 5-альфа-редуктазы (дутастерид, финастерид). При несостоятельности терапии прибегают к хирургическому методу лечения.

Следующим клиническим синдромом являются падения, которые характеризуются неосознанным изменением положения тела. Падения могут сопровождаться травмами и чаще встречаются в возрасте 65 – 69 лет. В настоящее время выделяют огромное количество причин, приводящих к данному синдрому. Во-первых, кардиоваскулярная патология: синкопы, ортостатическая гипотензия, вертебробазиллярные инсульты, гиперчувствительность каротидного синуса. Во-вторых, неврологическая патология и психиатрические болезни: болезнь Паркинсона, периферическая нейропатия, деменция, депрессия. В-третьих, нарушения зрения: близорукость, катаракта, глаукома, макулярная дегенерация, патология полей зрения. К факторам риска относят: возраст, когнитивные нарушения, прием некоторых медикаментов (бензодиазепины, гипнотики, миорелаксанты, антигипертензивные, антигистаминные, опиоиды, дигоксин, периферические вазодилататоры).

Как было сказано выше, падения сопровождаются травмами не менее чем в 50 % случаев. Падения вне зависимости от причины, их вызвавшей, сами по себе могут приводить к тяжелой дезадаптации больных в повседневной жизни. Примерно в 1 из 10 случаев они сопровождаются тяжелыми повреждениями, включая переломы (наиболее часто – проксимальных отделов бедренной, дистальных отделов рук, костей таза, позвонков), субдуральную гематому, тяжелые повреждения мягких тканей и головы. Частое возникновение переломов у лиц пожилого и старческого возраста обусловлено остеопорозом, общим похуданием, патологией суставов, особенно нижних конечностей. Риск переломов вследствие падений особенно значителен у пациентов, у которых имеются нарушения двигательных функций (парезы, атаксия) после перенесенного инсульта.

Во избежание падений важным мероприятием является профилактика, в которой используется применение технических средств, таких как трость, палочка, коляски. Также не стоит забывать об отмене препаратов, способных вызывать головокружение или потерю сознания. Эти два синдрома являются основными причинами падений. Факторы, вызывающие потерю сознания, это изменение положения тела (из положения лежа или сидя резкий переход в вертикальную позицию – постуральная гипотензия); лекарственные препараты, воздействующие на артериальное давление; заболевания сосудов ног у пожилых людей; обезвоживание; сахарный диабет; болезнь Паркинсона.

Наиболее часто встречаемые обмороки – например, ортостатический обморок – возникают при резком переходе из горизонтального положения в вертикальное, когда сердечно-сосудистая система не успевает перестроиться для полноценного обеспечения головного мозга. Особенно выражен при одновременном приеме бета-блокаторов, диуретиков, нитратов, так широко используемых пациентами в пожилом и старческом возрасте. Беттолепсия – это обморок, возникающий на фоне хронических заболеваний легких. Он обусловлен тем, что во время затяжных приступов кашля в грудной полости значительно повышается давление и венозный отток крови из полости черепа значительно затрудняется. Вазодепрессорный обморок – чаще бывает у детей, обычно возникает при переутомлении, недосыпании, эмоциональном напряжении, длительном пребывании в душном помещении. Судорожный обморок характеризуется присоединением к стандартной клинической картине обморока судорог (общих, генерализованных или единичных подергиваний отдельных мышц). Почти каждая гипоксия мозга (недостаток кислорода), продолжающаяся более 20-30 секунд, может привести к появлению подобных симптомов.

Синдром гиперчувствительности каротидного синуса – протекает по типу простого или, реже, судорожного обморока. Обусловлен гиперактивностью каротидного рефлекса (с каротидных синусов, расположенных на передне-боковых поверхностях шеи), что и вызывает внезапно возникающую брадикардию, кратковременную остановку сердца или аритмию. Дроп-атаки – это неожиданные, внезапные падения больных. При этом практически никогда не бывает потери сознания, хотя могут быть головокружения, резкая слабость. Данный вид потери сознания обычно наблюдаются у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, осложненного развитием вертебро-базиллярной недостаточности.

И последние клинические синдромы, которые следует выделить, – это нарушение слуха и зрения. В пожилом возрасте нарушение слуха занимает 4-е место по распространенности после артроза, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Причем в возрасте старше 60 лет страдает 30% пациентов, а старше 75 лет – более 35%.

По классификации выделяют сенсоневральные нарушения, возникающие по таким причинам, как пресбиакузии, за счет дегенеративных изменений ЦНС и слухового аппарата, инфекционных поражений слухового нерва, невритом, болезни Меньера, травм, приема медикаментов (аминогликозидов, фуросемида). Также существуют проводниковые нарушения слуха – нарушение проведения звука ко внутреннему уху: отосклероз, ревматоидный артрит, нарушения слуха на уровне центральной нервной системы: деменция, нейродегенеративные процессы. В настоящее время разработано большое количество методов профилактики, улучшающих качество жизни пациентов. Чаще всего применяют слуховые аппараты разного типа, специальные телефоны, наушники – во время просмотра телевизора и установку кохлеарного импланта. У пожилых людей нарушение слуха в 97% сочетается с патологией зрения. Основными причинами, вызывающими синдром нарушения зрения, являются острые нарушения мозгового кровообращения, приступ глаукомы, кровоизлияние в сетчатку глаза, нарушения рефракции, катаракта, макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, открытоугольная глаукома. В зависимости от этиологии возникновения синдрома назначаются различные методы лечения. Так, при катаракте применяют хирургическое лечение, а при диабетической ретинопатии – контроль гликемии, лазеротерапию. Открытоугольная глаукома лечится с помощью лазерной трабекулопластики и лазерной иридотомии.

Сочетание у пожилого больного различных соматических, психических и социальных синдромов вызывает синдром взаимного отягощения, оказывающий влияние на качество жизни, затрудняющий своевременную и правильную диагностику различных заболеваний вследствие невозможности проведения полноценного обследования и, главное, влияющий на выбор адекватного лечения. При этом стертыми иногда оказываются и клинические симптомы острых хирургических заболеваний, что приводит к запоздалому началу лечения, неблагоприятно отражается на исходе болезни и служит причиной высокой смертности. Трудности диагностики острой хирургической патологии порой связаны еще и с тем, что сам больной пожилого возраста подчас не может четко провести границу между здоровьем и болезнью, объясняя возникшее недомогание чисто «возрастными» причинами. Поэтому важным является своевременное выявление хирургических заболеваний у лиц пожилого и преклонного возраста и их плановое оздоровление.

Литература

1. Галкин Р.А. Хирургические болезни пожилых / Р.А. Галкин [и др.]. – Самара: ГП «Перспектива». – 1999. – 187 с.



2. Горшунова, Н.К. Геронтология и гериатрия в общей врачебной практике / Н.К.Горшунова, М.Н. Киндрас, Н.В.Медведев // учеб. пособие для врачей. – Курск: КГМУ, 2009. – 199 с.
3. Тейлор, Р.Б. Обморок / Р.Б. Тейлор // Трудный диагноз. – М. – 1992. – С. 199–213.
4. Кароор, W.N. Syncope and hypotension // Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. / Ed. By Braunvald E. –Philadelphia. – 1996.

BASIC CLINICAL SYNDROMES IN GERIATRICS

S.G. GORELIK¹
A.N. ILNITSKII²
YA.V. JURAVLOVA³
K.V. PERELGIN⁴
G.I. GURKO⁴

¹⁾ *Municipal hospital №1,
Belgorod*

²⁾ *Polotsk State University,
Novopolotsk, Belarus*

³⁾ *Belgorod National
Research University*

⁴⁾ *St.Petersburg Institute
of Bioregulation
and Gerontology,
NMB of RAMS*

e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

In article are stated about the clinical syndromes most often meeting in daily practice of the doctor at persons of elderly and senile age. The cores from them are somatic which include a syndrome malnutrition, decubituses, an incontience of urine and feces, falling and walking infringements, dizziness and an ataxy, a painful syndrome, a hearing disorder and sight, consciousness loss; the mental:dementia, depression, behavior and adaptation infringements; and as the social: self-service loss, dependence on the help of others, social isolation, susceptibility to violence, infringement of family connections. In given article the group of somatic syndromes is considered.

Keywords: clinical syndromes, a somatic syndrome, persons elderly and senile age.

VITAMIN D – A REMARK ON THE KNOWN AND A SURVEY OF THE LESSER-KNOWN FACTS**H.M. Kubešová****J. Tůmová****V. Polcarová****H. Meluzinová**

*Department of Internal
Medicine, Geriatrics,
and Practical Medicine,
Masaryk University Faculty of
Medicine and Faculty Hospital,
Brno, Czech Republic*

e-mail: hkubes@med.muni.cz

Vitamin D as one of liposoluble vitamins has in clinical practice so far been related to children age and skeletal development. During the last years however, there has been a great deal of new information considering a rather more complicated involvement of vitamin D in a variety of processes and functions of the human body. The influence of vitamin D on the immune system, carcinogenesis, osteogenesis, management of the depression and other correlations in elders are discussed in this article.

Keywords: Vitamin D, seniors.

Introduction. Vitamin D belongs to the group of liposoluble vitamins and is naturally present in a relatively narrow spectrum of commonly used diet components. The most important source of vitamin D is the ultraviolet component of solar radiation, which triggers the synthesis of vitamin D in our skin. Vitamin D obtained from the diet or synthesised in the skin is biologically inert cholecalciferol, and it has to undergo two further processes of hydroxylation to become active 25-hydroxycholecalciferol – calcidiol, or 1,25-dihydroxycholecalciferol – calcitriol. The former process occurs in the liver, the latter in the kidneys [1].

The main function of vitamin D is support of calcium resorption from the intestine and maintenance of adequate serum levels of calcium and phosphorus as an important precondition for bone growth and normal mineralisation of bone mass. More recently, it was found that vitamin D takes part in the regulation of the activity of osteoblasts and osteoclasts in the process of bone remodelling. Seen from this aspect, deficiency of vitamin D causes rickets in children and osteomalacia in adults; along with lack of calcium the development of osteoporosis and a significant increase of the number of osteoporotic fractures are markedly accelerated [2].

The deepening knowledge of the cellular and subcellular structure and functioning of the human organism lets ensue numerous as yet unforeseen facts. Vitamin D demonstrably becomes involved in immunity processes, in the functioning of the neuron, in insulin reactivity in DNA self-repair, in processes of proliferation, differentiation, and apoptosis. The presence of vitamin D receptors has been proved in many types of tissue cultures, in some of the types even including the ability to convert to active forms of vitamin D [3].

Vitamin D and contemporary population. In the last several years, reports have been appearing on the very low level of vitamin D in the majority of population of the middle geographical area, irrespective of the continent [4,5]. As the most suitable for monitoring vitamin D metabolism has been considered 25OHvit D₃, which reflects the amount of the vitamin obtained in the diet and synthesised in the skin and has the corresponding biological half-life of 15 days; it informs us on the tissue deposits of vitamin D. Calcitriol – 1,25(OH)₂ vit D – is not a suitable clinical indicator because its level drops only at the moment when the deficit in the organism is already very marked [1]. For the evaluation of the current serum level of vitamin D there exists a standard used in Germany, where the healthy population should reach a serum level between 50 and 200 nmol/l. The US National Institute of Health recommends the lower limit of the standard to equal 37.5 nmol/l, when a level lower than this is already considered as a state when there appear severe disorders of bone metabolism and of the other processes in which vitamin D gets involved. Values over 500 nmol/l are con-



sidered to be toxic [3]. According to the first results of testing, the Czech population finds itself situated with its average value just on the borderland between 30 and 40 nmol/l, which means that at least half the population does not meet the level necessary for high-quality remodelling of the bone [5].

The current recommendation concerning the daily uptake of vitamin D differs markedly from the so far customary practice, when maximum attention was given to the uptake of vitamin D in children. At present it has been known and confirmed by numerous studies that supplementation with vitamin D and calcium in older patients in a dose double that recommended for childhood age has a significant positive effect on reduction of the number of falls and fractures in postmenopausal women as well as in the senium, and with deficient serum levels a rise by 1 nmol/l for each 100 IU may be expected [6]; see Table 1.

Table 1

Recommended daily maintenance doses of vitamin D by gender and age

Age	Children	Men	Women	Pregnancy	Lactation
0 to 13	200 IU				
14 to 18		200 IU	200 IU	200 IU	200 IU
19 to 50		200 IU	200 IU	200 IU	200 IU
51 to 70		400 IU	400 IU		
over 70		600 IU	600 IU		

Sources of vitamin D. The diet in the composition usual in the Czech cuisine is an insufficient source of vitamin D, with only a half of the recommended daily dose of 400 IU maximum, i.e. 200 IU being reached. Of the fish products available on our market, significant quantities of vitamin D are contained in salmon, mackerel, and cod liver [7]; see Table 2.

Table 2

The content of vitamin D in 100 g of selected foodstuffs

FRUIT	IU	µg	FISH	IU	µg
Fresh avocado	200	5	Eel, smoked	3600	90.00
MUSHROOMS					
Boletus, dried	1120	28	Kipper	1200	30.00
Boletus	124	3.10			
Common morel	124	3.10	Young herring	1080	27.00
Chanterelle	84	2.10	Herring	1068	26.70
Slippery jack	80	2.00	Common eel	800	20.00
Brown birch boletus	80	2.00	Anchovy in brine	696	17.39
Milk cap	80	2.00	Herring – fillet in tomato sauce	660	16.50
Honey fungus	80	2.00	Salmon	652	16.30
Field mushroom, grown	78	1.94	Herring, marinated	520	13.00
Chanterelle (preserved)	48	1.20	Salmon (preserved)	460	11.50
Field mushrooms (preserved)	46	1.14	Sardine	430	10.75
CAKES AND PASTRY			Herring, baked	406	10.16
Walnut pie	44	1.09	Rollmop	370	9.25
Sponge biscuits – spoonful	41	1.02			
CREAM AND MILK			Oyster	320	8.00
Whole milk, powdered	50	1.24	Halibut, smoked	172	7.30
Whipped cream	44	1.10	Caviar, genuine	235	5.87
CHEESE			Sardines in oil	228	5.71
Processed cheese, 45% fat in dry matter (FDM)	125	3.13	Caviar, imitation	204	5.10
Gouda, 45% FDM	50	1.25	Halibut	200	5.00



Emmental, 45% FDM	44	1.10
Gorgonzola	40	1.00
Blue cheese, 50% FDM	40	1.00
OILS AND FATS		
Fish oil	12000	300.00
Margarine, low-calorie	100	2.50
Margarine	100	2.50
Margarine, reduced-fat	100	2.50
Butter	50	1.24
Butter, tried	48	1.20
EGGS		
Chicken egg (yolk)	223	5.58
Goose egg	200	5.00
Duck egg	200	5.00
Chicken egg (whole)	117	2.93
OFFAL		
Mutton and lamb liver	80	2.00
Beef liver	68	1.70
Chicken liver	52	1.30
Pork liver	45	1.13

Sole	180	4.50
Common trout	180	4.50
Tuna in vegetable oil	164	4.11
Mackerel	160	4.00
Whitefish	153	3.83
Perch	144	3.60
Golden perch, smoked	136	3.39
Spined loach	125	3.12
Plaice	108	2.70
Carp	108	2.70
Pike	108	2.70
Red perch	92	2.30
Common cuttlefish, fresh, thermally treated	91	2.28
Turbot	72	1.80
Tench	72	1.80
Mackerel, smoked	52	1.31
Atlantic cod (young)	52	1.30
Plaice, smoked	50	1.27

The content of vitamin D in selected kinds of food. Solar radiation of UVB type permeates the human skin and activates 7-dehydrocholesterol found in the skin to D₃. The geographical latitude, season of the year, time of the day, quantity of smog, cloudiness, content of melanin in the skin and, last but not least, use of screening filters all affect exposure to solar radiation and the subsequent synthesis of vitamin D. Generally it is reported that latitudes north of 42° N Lat mean insufficient intensity of radiation for vitamin D synthesis in the period from November to February; in the more northerly areas the interval of insufficient exposure makes up to 6 months in the year. Cloudy sky reduces the intensity of radiation by 50 %. Use of sunscreens with a protection factor of over 8 effectively blocks vitamin D-producing rays [1].

What is important, however, is the dilemma between exposure to solar radiation with the aim to ensure delivery of vitamin D and the risk of carcinogenicity of UV radiation. To ensure adequate level vitamin D, it is recommended to expose the face, upper and lower extremities, or the back to sunrays for a period of 5 to 30 minutes in the interval between 10 a.m. and 3 p.m. Unfortunately, reliable data evaluating the cumulative lifelong exposure to solar radiation in the context of the rising risk for the development of skin malignancies are not known as yet.

In the last years, there have been arriving repeatedly alarming results of population studies reporting on tens of per cent of population with vitamin D deficiency. This concerns especially countries of the temperate zone, both on the American and European continents [4]. Particularly endangered groups are formed by seniors with reduced capability of skin synthesis and renal hydroxylation of vitamin D, furthermore people with restricted exposure to solar radiation, people with dark complexion, people with an intolerance to dairy products, patients observing in the long term fat-free diet, patients with malabsorption, extreme obesity, or those after bypass surgery of the stomach [3].

Potential consequences of long-term deficiency of vitamin D

Vitamin D and cognitive functions. Discussions on neuroprotective action of vitamin D have been going on for many years. One of the studies, which attempted to check the relationship between the level of vitamin D and cognitive performance, showed a significant positive dependence between the MMSE score achieved and vitamin D level [8]. A significant difference in the serum levels of vitamin D was observed in a study that compared patients



with Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and a control sample. In the group with Parkinson's disease, there were significantly more patients with low level of vitamin D, and the average level in this group was also significantly lower than in the control group. The parameters monitored in patients with Alzheimer's dementia were placed approximately in the middle [9].

Another argument for the existence of a mutual relationship between vitamin D and cognitive affection was provided by the study concerned with polymorphism of the neuronal receptor for vitamin D; the configuration of the receptor reducing the affinity to vitamin D as of a protective factor maintaining the neuronal homeostasis of calcium was significantly more frequent in patients with Alzheimer's dementia [10].

The mechanism of action of vitamin D has been partly explained by its favourable influence on intestinal resorption and by an increase of the serum level of calcium, which leads to a dampening of parathormone secretion and the subsequent lowering of the level of free intracellular calcium as a neurotoxic factor that slows down the neuron's conductivity, damages the cellular membrane of the neuron, and accelerates the neuron's destruction. There has also been described an increased level of free intracellular calcium in neurons which exhibited the presence of neurofibrillary structures and tau protein in Alzheimer's dementia [11].

Vitamin D and depression. As early as since the 1990s references have kept appearing to the favourable influence of vitamin D on seasonal mood disorders, although at the beginning it was not clear if this was an additional effect to the influence of daylight [12].

The effect of the actual vitamin D on mood improvement was confirmed on healthy probands in the winter period by administration of 400 IU, 800 IU of vitamin D₃, and placebo in the form of a randomised double-blind study; questionnaires confirmed an improvement of the mood in probands to which active substance was administered [13].

A similarly designed study confirmed the effect of administration of vitamin D in older men living in their own environment, but only doses exceeding 1,000 IU were efficient [14].

The mechanism of action of vitamin D is interpreted by stimulation of tyrosine hydroxylase as an enzyme enhancing the formation of serotonin [15].

Vitamin D and tumours. Vitamin D shows the ability to inhibit mitogen-activated protein kinase (MAPK) and thus negative growth regulation of mammary carcinoma cells both in vivo and in vitro. The mechanism of action is interpreted in two ways: it regulates gene transcription of the gene through the specific intracellular vitamin D receptor (VDR) and, by means of activation of transmembrane transfer, it induces a fast non-transcriptional response of the character of modification of growth factors and peptide hormones [16]. Basing on these activities there occurs an antiproliferative, proapoptotic influence on many cell lines [17].

In a study realised at the Mayo Clinic in the latter half of 2009, women with invasive mammary carcinoma had a significantly lower level of vitamin D, and a significant negative relationship between the oncological type of tumour and vitamin D level [18].

In discussions on the mutual relationship between vitamin D and tumorous growth there frequently appears the theme of exposure to solar radiation as a significant source of vitamin D for man in contrast to the rising occurrence of malignant melanoma, in whose pathogenesis exposure to solar radiation plays indeed an important role. A Swedish study was concerned with the question whether exposure to UV radiation was able to reduce the total tumour morbidity and mortality rates. Exposure to UV radiation through sunrays filled this assumption, whereas exposure to UV radiation in solariums had an opposite effect, even though both groups of probands showed increased serum levels of vitamin D [19].

In discussions regarding the mutual relationship between the vitamin D level and potential antiproliferative action and solar radiation as the principal presumed pathogenetic factor of the development of malignant melanoma, but also as a source of vitamin D, there arises the question of quantity, i.e., what the optimal serum level of vitamin D should be. The authors from the University of Leeds denote values between 70 and 100 nmol/l as optimal, both for patients with malignant melanoma and for the healthy population [17].

Another area of oncology, in which the potential contribution of vitamin D is discussed, is colorectal malignancies. In patients with colonic adenomas, a negative correlation of the frequency of adenomas and the serum level of vitamin D was detected. No such similar association has been corroborated for hyperplastic polyps [20]. On the other hand, in patients with already developed colorectal carcinoma, a highly significant negative dependence has been demonstrated on the serum level of vitamin D; in the case of rectal localisation the dependence was even closer [21].

Vitamin D and immunity. The assumption of a modification of the immune system by vitamin D is based on the detection of production of vitamin D by activated macrophages and on the proved existence of vitamin D receptors on cells of the immune system. In this way vitamin D modifies the local progress of the inflammation in the form of negative feedback. Also, a significant association has been proved between the low level of vitamin D and susceptibility to chronic mycobacterial or viral infections. On the contrary, an adequate level of vitamin D encourages the CD4-mediated cellular and antibody immunity of the surface of skin and mucous membrane – for example, the activity of 1 α -hydroxylase has been demonstrated, which is an enzyme generating active vitamin D in the mucous membrane of the respiratory tract, alveolar macrophages, and dendritic cells. Another important area of functioning of vitamin D in human immunity is ensuring and maintaining the tolerance of the actual tissues – it has been demonstrated on model diseases of the type of multiple cerebrospinal sclerosis, insulin-dependent diabetes mellitus, and non-specific intestinal inflammations that vitamin D can strengthen the function of T suppressors and thus improve immunological tolerance of the actual tissue antigens [22,23,24,25].

Vitamin D and the muscle. The favourable influence of vitamin D on the maintenance and new formation of muscular mass and preservation of muscle strength has been demonstrated. The mechanism of action is interpreted by stimulation of the phosphorylation of tyrosine contained in the myoblasts via phospholipase C, which participates in the mobilisation of the intracellular supplies of calcium, and further by protein kinase stimulation [26].

Loss of muscular mass is one of the principal factors influencing the self-sufficiency of seniors; loss of type II muscle fibres means a marked increase of the risk of falls and, in combination with the present osteoporosis, also an increased risk of fractures. According to the results of an Australian study carried out on seniors living in their own environment, individuals with low serum levels of vitamin D exhibited lower muscular mass, lower muscle strength, and generally lower levels of physical activity [27]. The development of sarcopenia is in an essential way modified by the present concurrent diseases and often overlaps with cachexia. Apart from substitution of the low level of vitamin D, references from the practice suggest the possibility of using physical targeted load for the maintenance or recovery of muscle strength and nimbleness especially in those institutions for seniors where patients with Alzheimer's dementia were also successfully involved in the programme [28].

An intervention study of Belgian authors demonstrated an increase in muscle strength, multiplication of muscle mass, and increase of bone density after a 6-month administration of vitamin D at a dose of 880 IU per day. However, neither the administration of double doses of vitamin D nor whole-body vibration training provided any further improvement [29].

With regard to the seriousness of sarcopenia and possible consequences in terms of increased risk of falls, loss of self-sufficiency, and a significant worsening of life quality, recommendations for the management of sarcopenia have even appeared in the official materials of the American Society of Health Institution Directors. Recommendations include training with combined strength and endurance loads, adequate intake of proteins, and supplementation of vitamin D in case of its decreased serum levels [30].

Vitamin D and the bone. The significant positive dependence of bone density and negative dependence of the level of parathormone, frequency of fractures and frequency of falls on the serum level of vitamin D has been demonstrated by many studies. In a number of studies however, the effect of the actual vitamin D and of calcium could not be exactly differ-



entiated from each other. With regard to the senior population, its self-sufficiency, and ability to remain in its own environment, the drop in the frequency of falls and osteoporotic fractures in case of long-time administration of vitamin D in a dose exceeding 700 IU per day and of calcium in a dose exceeding 1,000 mg per day is, however, essential. The above-mentioned favourable influence of vitamin D on the preservation of muscle mass is sure to also take part in the decline of the frequency of falls [6].

In view of the potential undesirable cardiovascular effects of calcium supplementation with a relatively low influence on further reduction of the frequency of fractures compared to the administration of vitamin D alone, there have been lately appearing recommendations for prioritisation of increased supply of calcium through usual diet and not by pharmaceutical preparations [31].

Vitamin D and diabetes mellitus. During the last years, ever more information has kept appearing on the mutual influence of vitamin D and diabetes mellitus of both types 1 and 2. The mechanism is interpreted by the negative influence of low levels of vitamin D on both inborn and acquired immunity and the ensuing worsened tolerance of actual antigens [22,32,33] with the subsequent inflammatory autoimmune reaction. This assumption is also corroborated by the demonstration of increased proinflammatory activity in patients with type 1 diabetes and low levels of vitamin D. These patients had significantly lower levels of vitamin D compared to the control group of healthy individuals and exhibited a significant negative correlation between the serum level of vitamin D and the CRP value [34].

It is true that the multicentric study IMDIAB XIII did not confirm, in a randomised double-blind study, the favourable influence of vitamin D supplementation on the function of pancreatic beta cells or on the levels of glycosylated haemoglobin in recent type-1 diabetics, but the dose applied was only 0.25 µg/day against the commonly recommended dose of 10 µg/day [35].

On the other hand, the study in which type-1 diabetics with serum levels of vitamin D lower than 50 nmol/l were using 4,000 IU of vitamin D per day demonstrated a significant reduction of the value of glycosylated haemoglobin and a drop in insulin consumption [36].

So far, the facts ascertained come from experiments on animals, and/or from observation studies; generally, authors of communications concerned with the relationship of vitamin D and type-1 diabetes mellitus or other extraskeletal diseases of autoimmune character appeal for further studies that would check the hitherto ascertained facts [37].

In relation to type-2 diabetes, vitamin D deficiency has been shown to lead to increased insulin resistance, increased glycaemia, and to a rise in blood pressure. Supplementation with vitamin D leads to an increase in the sensitivity of tissues to insulin, to a drop in glycaemia, and to a drop in blood pressure values. The results of some in vivo studies lack uniformity, most frequently due to methodology; nevertheless, type-2 diabetics are advised to maintain the level of vitamin D around 85 nmol/l all year long [38].

Another unfavourable effect of vitamin D deficiency in type-2 diabetics is endothelial dysfunction with demonstrated insufficient ability of vasodilation, and a drop in the number of circulating endothelial progenitor cells with subsequently increased risk for vascular diabetic complications [39].

Discussion – conclusion. From the review presented above it follows that, along with the introduction of routine examination of the serum level of vitamin D, a variety of issues has been opened of not only technical but also medical character. On the one hand doubts may arise concerning the methodology of examination and rate of relevance of the levels detected for a given sector of population; however, reports on low serum levels coming from numerous countries are similar. Seen from the medical point of view, the often striking discrepancy between the very low serum level of vitamin D and the absolutely intact clinical state of a given patient is sure to cause confusion. However, the problem here is the long-time character of the low-level effect on the given structures and, of course, also the reversibility or irreversibility of already occurred changes.

In this field a great deal of new information is likely to be expected in the near future. With regard to the potential consequences for the present-day middle- and early senior-age population it is highly desirable to introduce positive findings very quickly into practical medicine in the interest of encouragement of the state of health with subsequent prolongation of self-sufficiency of this part of population. If we project for ourselves the image of a senior with advanced geriatric syndromes, that is, one with cognitive disorders, depressive, with instability and falls, with loss of muscle mass and in danger of falls and osteoporotic fractures, susceptible to infections, then the attention given to supply of vitamin D from the middle age might well assist to somewhat mitigate this unfavourable picture.

References

1. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for Calcium and vitamin D. – Washington, DC: National Academy Press. – 2010.
2. Bischoff-Ferrari, HA. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials / HA. Bischoff-Ferrari (and oth.) // *BMJ*. – 2009. – №339. – P. 3692.
3. Dietary supplement sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements / National Institute of Health. – 2011. – №2. – P. 1-15.
4. Kiebzak, GM. Vitamin D status of patients admitted to a hospital rehabilitation unit: relationship to function and progress/ GM. Kiebzak (and oth.) // *Am J Phys Med Rehabil*. – 2007. – №86(6). – P. 435-45.
5. Matějovská Kubešová, H. Problematika vitaminu D u seniorů. Gerontologický kongres Hradec Králové, prosinec 2010, sborník abstrakt.
6. Cranney, A. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health / A. Cranney (and oth.) // *Evid Rep Technol Assess*. – 2007. – №158. – P. 1-235.
7. Ovesen, L. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? / L. Ovesen, C. Brot, J. Jakobsen // *Ann Nutr Metab*. – 2003. – №47. – P. 107-13.
8. Oudshoorn, C. Higher vitamin D serum levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease / C. Oudshoorn (and oth.) // *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2008. – №25(6). – P. 539-43.
9. Evatt, ML. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease / ML. Evatt (and oth.) // *Arch Neurol*. – 2008. – №65(10). – P. 348-52.
10. Gezen-Ak, D. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease / D. Gezen-Ak (and oth.) // *Tohoku J Exp Med*. – 2007. – №212(3). – P. 275-82.
11. Fujita, T. Alzheimer disease and calcium // *Clin Calcium*. – 2004. – №14(1). – P. 103-5.
12. Stumpf, WE. Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in ethiology and therapy of seasonal affective disorders and other mental processes // *Psychopharmacology*. – 1989. – №97 (3). – P. 285-94.
13. Landsdowne, AT. Vitamin D₃ enhances mood in healthy subjects during winter / WE. Stumpf, TH. Privette // *Psychopharmacology*. – 1998. – №135(4). – P. 319-23.
14. Kenny, AM. Effect of vitamin D supplementation on strength, physical function and health perception in older, community-dwelling men / AM. Kenny (and oth.) // *J Am Geriatr Soc*. – 2003. – №51(12). – P. 1762-7.
15. Lambert, GW. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain / GW. Lambert (and oth.) // *Lancet*. – 2002. – №360. – P. 1840-2.
16. Stumpf, WE. Inhibition of serum-stimulated mitogen activated protein kinase by 1alpha,25(OH)₂-vitamin D₃ in MCF-7 breast cancer cells / WE. Stumpf (and oth.) // *J Cell Biochem*. – 2004. – №93(2). – P. 384-97.
17. Field, S. Melanoma and vitamin D / S. Field, JA. Newton-Bishop // *Mol Oncol*. – 2011, Feb 3.



18. Peppone, L. The association between prognostic, demographic and tumor characteristics of breast carcinomas with serum 25-OH vitamin D levels / L. Peppone (and oth.) // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2011. – №20(4). – P. 717.
19. Berwick, M. Can UV exposure reduce the mortality? // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2011. – №20(4). – P. 582-4.
20. Adams, SV. Circulating 25-hydroxyvitamin-D and risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps / SV. Adams (and oth.) // *Nutr Cancer.* – 2011, Mar 23.
21. Lee, JE. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies / JE. Lee (and oth.) // *Cancer Prev Res.* – 2011, Mar 23.
22. Hayes, CE. The immunological functions of the vitamin D endocrine system / CE. Hayes (and oth.) // *Cell Mol Biol.* – 2003. – №49(2). – P. 277-300.
23. Hansdottir, S. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases/ S. Hansdottir, MM. Monick // *Vitam Horm.* – 2011. – №86. – P. 217-37.
24. Hewison, M. Vitamin D and innate and adaptive immunity // *Vitam Horm.* – 2011. – №86. – P. 23-62.
25. Herr, C. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer / C. Herr (and oth.) // *Respir Res.* – 2011. – №12(1). – P. 31.
26. Morelli, S. Involvement of tyrosine kinase activity in 1alpha,25(OH)₂-vitamin D₃ signal transduction in skeletal muscle cells/ S. Morelli (and oth.) // *J Biol Chem.* – 2000. – №275(46). – P. 36021-8.
27. Scott, D. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults / D. Scott (and oth.) // *Clin Endocrinol.* – 2010. – №73(5). – P. 581-7.
28. Bauer, MJ. Sarcopenia in nursing home residents / MJ. Bauer, JM. Kaiser, CC. Sieber // *J Am Med Dis Assoc.* – 2008. – №9(8). – P. 545-551.
29. Verchueren, SM. The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial / SM. Verchueren (and oth.) // *J Bone Miner Res.* – 2011. – №26(1). – P. 42-9.
30. Morley, JE. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia / JE. Morley (and oth.) // *J Am Med Dir Assoc.* – 2010. – №11(6). – P. 391-6.
31. Reid, IR. Cardiovascular effects of calcium supplementation / IR. Reid (and oth.) // *Osteoporos Int.* – 2011, Mar 16.
32. Cutolo, M. Vitamin d endocrine system and the immune response in rheumatic diseases/ M. Cutolo (and oth.) // *Vitam Horm.* – 2011. – №86. – P. 327-51.
33. Bikkle, DD. Vitamin D regulation of immune function // *Vitam Horm.* – 2011. – №86. – P. 1-21.
34. Devaray, S. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications / S. Devaray (and oth.) // *Am J Clin Pathol.* – 2011. – №135(3). – P. 429-33.
35. Bizzari, C. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial / C. Bizzari (and oth.) // *Diabetes Care.* – 2010. – 33(9). – P. 1962-3.
36. Aljabri, KS. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency / KS. Aljabri, SA. Bogari, MJ. Khan // *Ann Saudi Med.* – 2010. – №30(6). – P. 454-8.
37. Hypponen, E. Vitamin D and increasing incidence of type I diabetes mellitus – evidence for an association? // *Diabetes Obes Metab.* – 2010. – №12(9). – P. 737-43.
38. Cavalier, E. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? / E. Cavalier (and oth.) // *Diabetes Metab.* – 2011, Feb 21.



39. Yiu, YF. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes/ YF. Yiu (and oth.) // J Clin Endocrinol Metab. – 2011, Feb 16.

ВИТАМИН Д – К ВОПРОСУ ОБ ИЗВЕСТНЫХ И МАЛОИЗВЕСТНЫХ ФАКТАХ

Х. КУБЕШОВА

Й. ТУМОВА

В. ПОЛЬЦАРОВА

Х. МЕЛУЗИНОВА

*Кафедра внутренней
медицины, гериатрии и
общей врачебной практики
медицинского факультета
им. Масарька и
факультетской клиники, Брно,
Чешская Республика*

e-mail: hkubes@med.muni.cz

Витамин Д – один из жирорастворимых витаминов – имеет широкое клиническое применение в детской практике, в т.ч. для остеогенеза. Однако, в последние годы было получено много интересных информативных данных, отражающих новые сведения об участии витамина Д во многих функциях человеческого организма. В настоящей статье обсуждаются вопросы влияния витамина Д на иммунную систему, кардиогенез, остеогенез, управление депрессией, а также другие влияния в организме людей старших возрастных групп.

Ключевые слова: витамин Д, пожилые люди.



ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

УДК 616.1/9-053.9-085-089

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

С.Г. ГОРЕЛИК
Д.В. ВОЛКОВ

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

В статье рассмотрены процессы старения организма и полиморбидности пациентов старческого возраста. На основании анализа пациентов, поступивших в МУЗ ГБ №1 г. Белгорода за 2010 год с жалобами на боли в животе, продемонстрированы частота и характер сопутствующей патологии, влияние полиморбидности на диагностику, длительность предоперационной подготовки, тактики оперативного лечения, развитие послеоперационных осложнений и исход заболевания у лиц старческого возраста.

Ключевые слова: полиморбидность, хирургическое лечение, пожилой и старческий возраст.

Актуальность проблемы. Возрастные морфологические и функциональные изменения органов и тканей – проявление возрастной физиологии. Однако постепенно, по мере старения эти изменения становятся патологическими, нарушают качество жизни, оказывают существенное, чаще отягощающее, влияние на течение основного заболевания и требуют определенной лечебной тактики. С возрастом кумулятивный эффект патологических процессов возрастает и соответственно растет число различных заболеваний у одного субъекта, что создает синдром взаимного отягощения. Таким образом, для пациентов старшей возрастной группы характерно одновременное страдание нескольких заболеваний в различных стадиях. [1, 2].

Поскольку особенностью хирургического лечения является необходимость проведения оперативных вмешательств, являющихся, несомненно, фактором агрессии, возникает проблема переносимости пациентом старческого возраста хирургических операций. Поэтому риск всегда необходимо сопоставлять с реальными возможностями конкретного больного. Следует учитывать и резервные возможности организма, грамотно воздействовать на их активацию. Оценка резервных возможностей организма необходима не только для решения вопроса о проведении самой операции, но и для выбора ее рационального объема, хирургического доступа и адекватного обезболивания [3].

В хирургии трудности диагностики наиболее заметны, это в свою очередь связано с необходимостью решения вопроса о проведении операции, выбором рационального объема хирургического вмешательства, хирургического доступа и адекватного обезболивания [1].

Возраст больного не является противопоказанием к оперативному пособию, но характер инволютивных изменений органов и систем у лиц в возрасте 75 лет и старше, полиморбидность, ослабление иммунной системы заставляют рассматривать эту категорию больных как наиболее неблагоприятную в плане развития различных осложнений [4].

Материалы и методы. Объектом исследования явился контингент больных старческого возраста, поступивших с жалобами на боли в животе и получивших хирургическую медицинскую помощь в 2010 году в хирургических отделениях муниципальной городской клинической больницы №1 города Белгорода.

Результаты исследования. За 2010 год в хирургические отделения МГКБ №1 г. Белгорода было госпитализировано 356 пациентов старческого возраста (от 75 до 95 лет). Средний возраст пациентов – 80,6 лет. Это составило 10,2% от общего числа поступивших.

На боли в животе жаловалось 234 (65,7%) больных, из них у 27 (11,5%) не было острой хирургической патологии. У данной категории больных преобладали заболевания пищеварительной системы, среди них имели место: хронический колит, ишемическая болезнь кишечника (74%), хронический панкреатит (18,5%), язвенная болезнь желудка или 12- перстной кишки (7,5%). У 88,5% (207) пациентов в ходе обследования была диагностирована хирургическая патология. 96 (46,4%) пациентам была выполнено оперативное лечение.

Среди всех больных с хирургической патологией органов брюшной полости на первое место выходит желчекаменная болезнь (ЖКБ) с острым калькулезным холециститом, составляя 48,3%. С острым панкреатитом пролечено 8,2%; острой спаечной кишечной непроходимостью – 7,2%; язвенной болезнью, осложненной кровотечением – 5,8% , перфорацией – 1,9% или стенозом выходного отдела желудка – 0,5%; дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной кровотечением – 1,4% или дивертикулитом – 2,4%. Грыжи различной локализации составили – 2,4%; злокачественное заболевание толстой кишки, осложненное кровотечением – 1%, непроходимостью – 7,3% или перфорацией – 0,5%; острый аппендицит с разлитым перитонитом – 0,5%.

В плановом порядке поступило всего 2,9% больных. В первые сутки от начала заболевания поступило 64 (30,8%) пациента. Через сутки от начала заболевания – 35 (16,8%); через двое суток – 35 (16,8%); через трое суток-30 (14,5%); через 4 суток – 14 (6,6%); свыше 5 суток – 24 (11,6%).

Ведущую сопутствующую патологию составили заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца – 77,3%, гипертоническая болезнь – 59,9%), дыхательной системы (хронические неспецифические болезни легких – 16,4%), нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия – 14,5%), эндокринной системы (сахарный диабет – 5,3%).

Наличие и выраженность сопутствующих заболеваний, характер и необходимый объем оперативного лечения определяли операционно-анестезиологический риск, в связи с чем в ряде случаев хирургическая операция под общим обезболиванием была выполнена по жизненным показаниям (21,3%).

В 79,6 % случаев операционно-анестезиологический риск составил 4 балла по МНОАР, в 14,3 % риск был 3 балла по МНОАР, и в 6,1 % – 5 баллов по МНОАР.

Всем пациентам была проведена предоперационная подготовка. Ее сроки составили от 2 часов до 7 суток. Предоперационный период до 1 суток понадобился 25 (26,0%) пациентам, 1 сутки – 40 (41,7%) пациентам, 2 суток – 14 (14,6%); 8 (8,3%) пациентам удалось купировать острую хирургическую патологию консервативными методами и после длительной (6-7 суток) предоперационной подготовки произвести радикальное хирургическое лечение.

В 11,6% случаях была произведена чрескожная чреспеченочная холецистостомия под местной анестезией, в 7,7% – эндоскопическая папиллосфинктеротомия с ретроградной холангиографией. Купировать острую патологию консервативно удалось 113 пациентам (54,6%).



При анализе послеоперационных осложнений у пациентов старческого возраста обращает внимание частота общесоматических осложнений 13,5%. При этом осложнения, связанные с оперативным вмешательством, встречаются только в 2,1% случаев.

Летальность в данной категории пациентов составила 10,7%. При анализе структуры летальности в 12% наблюдений причиной смерти было не хирургическое заболевание, по поводу которого больному была произведена операция, а декомпенсация сопутствующей патологии. В 8% наблюдений причиной смерти стала острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ИБС, атеросклеротического кардиосклероза; в одном случае причиной смерти явился ишемический инфаркт в бассейне внутренней сонной и правой задней мозговой артерий.

Выводы:

1. Среди лиц старческого возраста, поступивших в хирургические отделения МГКБ №1 г. Белгорода с жалобами на боли в животе, у 11,5% больных отсутствовала острая хирургическая патология;

2. При принятии решения о показаниях и противопоказаниях к оперативному лечению необходимо определить риск предстоящего хирургического вмешательства, сопоставляя реальную опасность самого заболевания и его осложнений для жизни пациента, учитывая наличие и тяжесть проявления у больного сопутствующей патологии и риск возникновения общесоматических осложнений, утяжеляющих состояние больного.

3. При необходимости хирургического лечения предпочтительно расширить использование малоинвазивных методов.

4. Трудности и ошибки в диагностике острой хирургической патологии у лиц старческого возраста на этапе приемного отделения связаны с наличием у больных нескольких сопутствующих заболеваний. Кроме полиморбидности трудности диагностики связаны с атипичным течением болезни: отсутствием острого дебюта заболевания, латентным течением заболевания с минимальными клиническими проявлениями, что приводит к позднему обращению пациентов за медицинской помощью.

Литература

1. Брискин, Б.С. Влияние полиморбидности на диагностику и исход в абдоминальной хирургии у пожилых / Б.С. Брискин, О.В. Ломидзе // Клиническая геронтология, 2008. – №4. – С.30-34.
2. Логинова, Н.В. Тактика врача в диагностике и лечении заболеваний внутренних органов у лиц пожилого и старческого возраста / Н.В. Логинова, Т.В. Болотнова, Ю.А. Ревнивых // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2000. – №3. – С.18-21.
3. Дрангой, М.Г. Возрастные болезни / М.Г. Дрангой, М., 2007. – 738 с.
4. Малиновский, Н.Н. Степень операционного риска (методика клинического определения, практическое значение) / Н.Н. Малиновский [и др.] // Хирургия. – 1973. – №1. – С.32-35.

FEATURES OF SURGICAL PATHOLOGY DIAGNOSTICS AT SENILE PATIENTS

S.G.GORELIK
D.V.VOLKOV

*Belgorod National
Research University*

e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

In article are surveyed aging processes and polymorbidity patients of senile age. The analysis of the patients who have arrived in Belgorod Municipal hospital №1 in 2010 with complaints to abdominal pains is carried out. It is shown the frequency and character of an accompanying pathology, influence polymorbidity on diagnostics, duration of preoperative preparation, tactics of operative treatment, development of postoperative complications and an outcome of disease at patients of senile age.

Key words: surgery, polymorbidity, elderly and senile ages.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Адеишвили Т.Ш.** – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории иммуномодуляторов Филиала ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии», г. Долгопрудный
- Аксенов Д.В.** – научный сотрудник лаборатории клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Алтухов А.А.** – научный сотрудник лаборатории клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Антропов А.В.** – научный сотрудник лаборатории биogerонтологии отдела биogerонтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Бахмутова Ю.В.** – заведующая эндокринологическим отделением МУЗ «Городская больница №1», г. Белгород
- Белачеу И.А.** – младший научный сотрудник лаборатории иммуномодуляторов Филиала ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии», г. Электросталь
- Белова В.В.** – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуномодуляторов Филиала ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии», г. Москва
- Бочарова К.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Волков Д.В.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургических болезней №1 НИУ «БелГУ»
- Гадельшина Н.Г.** – научный сотрудник научно-методического центра «Эндозкология» Российского нового университета, г. Москва
- Голубева В.Л.** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией иммуномодуляторов Филиала ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии», г. Москва
- Горелик С.Г.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии НИУ «БелГУ»
- Горбунов А.В.** – аспирант, врач-офтальмолог медицинского центра Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Груздев Н.А.** – научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Гурко Г.И.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Дульский В.А.** – кандидат медицинских наук, декан лечебного факультета, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Иркутского государственного медицинского университета
- Епифанова Н.Ю.** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог Подольской городской клинической больницы, г. Подольск
- Журавлева Я.В.** – клинический ординатор Института последипломного образования НИУ «БелГУ»
- Ильницкий А.Н.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры теории и методики физвоспитания по курсу физической и медицинской реабилитации Полоцкого государственного университета, Республика Беларусь
- Кветная Т.В.** – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией биogerонтологии отдела биogerонтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Кожухарь Н.Н.** – врач лаборант Областной клинической больницы Святого Иоасафа, г. Белгород
- Козлов К.Л.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН



- Козлов Л.В.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Коновалов Я.С.** – научный сотрудник лаборатории клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Кубешова Г.** – руководитель клиники внутренних болезней, гериатрии и общей врачебной практики Университета им. Масарыка, г. Брно, Чехия
- Куницына Н.М.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры стоматологии НИУ «БелГУ»
- Литвинов А.Е.** – заведующий неврологическим отделением ОГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», г. Белгород
- Ляцко В.В.** – кандидат медицинских наук, главный врач Медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва
- Малютина Е.С.** – кандидат медицинских наук, докторант кафедры патологии НИУ «БелГУ»
- Мелузинова Х.** – клинический ординатор клиники внутренних болезней, гериатрии и общей врачебной практики Университета им. Масарыка, г. Брно, Чехия
- Мурсалов С.У.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биогеронтологии отдела биогеронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Набережнев Ю.И.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Найденов В.И.** – главный врач санатория «Виктория», Московская область
- Нестеров А.В.** – старший преподаватель кафедры патологии НИУ «БелГУ»
- Осокина Ю.Ю.** – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог медицинского центра Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Орлова В.С.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии НИУ «БелГУ»
- Павлова Т.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологии медицинского факультета НИУ «БелГУ»
- Перельгин К.В.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Петрухин В.А.** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель I акушерской клиники Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии
- Позднякова Н.М.** – клинический интерн Института последипломного образования НИУ «БелГУ»
- Польцарова В.** – клинический ординатор клиники внутренних болезней, гериатрии и общей врачебной практики Университета им. Масарыка, г. Брно, Чехия
- Прощаев К.И.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Свириджина Л.П.** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией возрастной эндозкологии филиала ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии», г. Москва
- Совенко Г.Н.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры внутренних болезней №2 НИУ «БелГУ»
- Струкова С.А.** – заведующая отделением патологии беременных Перинатального центра областной клинической больницы св. Иоасафа
- Трофимова С.В.** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории офтальмологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Тумова Й.** – клинический ординатор клиники внутренних болезней, гериатрии и общей врачебной практики Университета им. Масарыка, г. Брно, Чехия
- Федорец В.Н.** – ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН



-
- Фесенко Э.В.** – клинический интерн Института последипломного образования НИУ «БелГУ»
- Хавинсон В.Х.** – член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
- Юдина Е.В.** – клинический интерн Института последипломного образования НИУ «БелГУ»
- Юрина Т.М.** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной иммунологии и аллергологии Филиала ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии», г. Москва



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); | } | <p><i>на русском
и английском
языках</i></p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 5) внешняя рецензия доктора наук; 6) текст статьи; 7) ссылки. | } | <p><i>на русском
языке</i></p> |

Технические требования к оформлению текста

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры станицы: 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 2-м 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 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.



Приложение 1. Оформление статьи

УДК 616.36

**ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ
МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ****А.В. ИВАНОВ¹
Л.Н. ПЕТРОВ²**¹⁾*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*²⁾*Городская больница №2,
г. Белгород**e-mail: aybolit@bk.ru*

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени. 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 National
Research 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 НИУ «БелГУ»
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, должна иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру вверху.
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.

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.

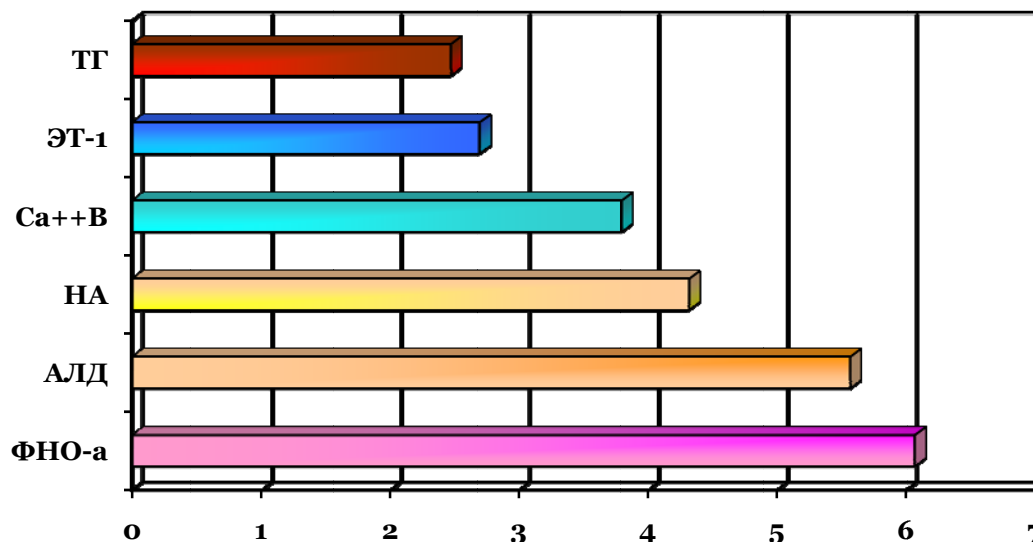


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

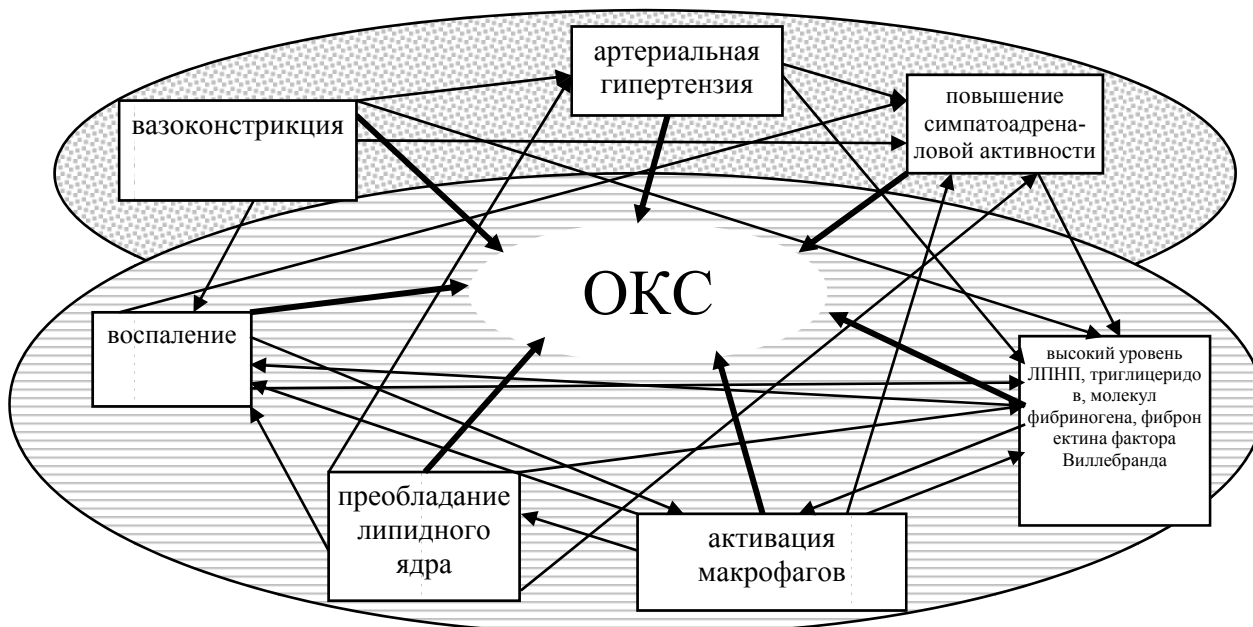


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

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.