

Основан в январе 1990 г.
Выходит один раз в квартал

**№ 1—2
2013**

Серия
«Медицинские науки»

ВЕСТНИК МОРДОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

НАУЧНО-ПУБЛИЦИСТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Тишина А. М., Плотникова Н. А., Кемайкин С. П. Патоморфологическая характеристика метаболической антиоксидантной кардиопротекции при использовании противоопухолевых препаратов антрациклинового ряда.....	6
Вашуркина И. М., Плотникова Н. А., Кемайкин С. П. Морфологическая характеристика онкостатического эффекта мексидола и мелаксена при сочетанной терапии карциномы легкого Льюиса в эксперименте.....	9
Усанова А. А., Зорькина А. В., Зауралов О. Е. Некоторые фармакологические эффекты комбинированного применения ловастатина и этоксигидола.....	12
Блинова Е. В., Курганов Н. А., Блинов Д. С., Левина О. Ф., Гончаров Е. Ю., Яснечев В. В. Изучение профилактического кардиопротекторного действия некоторых отечественных антигипоксантов при ишемии и сахарном диабете.....	15
Зорькина А. В., Артемьева О. В., Табачков С. Д. Изменение реакции линейной скорости кровотока на введение допамина в условиях дислипидемии и сочетанных метаболических нарушений.....	18
Бойнова И. В., Спирина М. А., Зеленцов П. В. Некоторые аспекты фармакологической коррекции липидного метаболизма при эндогенной интоксикации.....	22
Никишин С. А., Моисеева И. Я., Ионичева Л. В., Киселева Д. Д. Влияние дикарбамина в лечебном режиме введения на гемопоэз в условиях экспериментального радиогенного повреждения кроветворной ткани костного мозга.....	25
Усанова А. А., Ивлєева Е. Н., Зауралов О. Е., Хоронеко С. Е. Влияние оригинальных отечественных химических соединений антиоксидантного действия на сочетанные метаболические нарушения в эксперименте.....	29
Усанова А. А., Тужилкина С. В., Зауралова Н. М., Малкина Н. В. Влияние сочетанных метаболических нарушений на вариабельность сердечного ритма, возможности коррекции.....	34

Исаева И. А., Балашов А. В., Кабаева Г. Н., Балашов В. П., Кузьмичева Л. В., Чистяков С. И., Курмышева Т. В. Исследование антигипоксических свойств производных фосфорилуксусной кислоты.....	38
Вильдяева М. В. Использование определения содержания длинноцепочечных и короткоцепочечных свободных жирных кислот в оценке эффективности лечения с использованием патогенетически обоснованных препаратов.....	41

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Гончарова Л. Н., Постнов А. Ю., Федоткина Л. К. Разработка новых подходов к алгоритму диагностики и лечения больных артериальной гипертонией на основе молекулярно-генетического анализа.....	46
Дегаева Т. А., Радайкина О. Г., Усанова А. А., Гончарова Л. Н., Антипова В. Н., Фазлова И. Х., Гуранова Н. Н. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории Республики Мордовия.....	53
Тиркин Г. Ф., Джаяров Р. И., Лянгузова М. В., Бякин С. П., Шумкин В. Н., Бякина А. С., Салагаев Г. И., Власова Р. П. Энергоэффективность отечественных протезов клапанов сердца в постимплантационном периоде.....	57
Бякин С. П., Тиркин Г.Ф., Джаяров Р. И., Шумкин В. Н., Лянгузова М. В., Бякина А. С., Салагаев Г. И., Власова Р. П. Протезные дисфункции искусственных клапанов сердца «МЕДИНЖ-2», «РОСКАРДИКС» и «МИКС».....	61
Морозов Н. Т., Литюшкина М. И., Строкова О. А., Козлова Л. С. Особенности клинической картины инфаркта миокарда с различными исходами.....	65
Саранцева Е. И., Фазлова И. Х., Усанова А. А., Гуранова Н. Н., Радайкина О. Г., Горячева Т. В. Анализ врачебной тактики при гиперхолестеринемии.....	68
Созаева Т. А., Лещанкина Н. Ю., Усанова А. А. Анализ поражения сердечно-сосудистой системы при хронической профессиональной ртутной интоксикации.....	71
Шибанова И. С., Ямашкина Е. И., Пужаева Е. А., Липатова Н. А. Особенности липидного обмена у больных сахарным диабетом.....	75

НЕВРОЛОГИЯ

Бойнова И. В., Цыганова Н. А. Структура и распространенность цефалгического синдрома у школьников города Саранска.....	79
Коротина И. Ф., Игнатьева О. И. Оценка функционального дефекта у больных рассеянным склерозом.....	82
Бойнова И. В., Сапарева Е. В. Интеллектуально-мнемические и психоэмоциональные особенности успешной личности.....	85

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО И ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Ляличкина Н. А., Фоминова Г. В., Савельева Н. В., Власов И. С., Экомаскин С. В. Клеточная иммунология у беременных в норме и при плацентарной недостаточности.....	88
Ордиянц И. М., Буюнова Н. В. Роль папилломавирусной инфекции в возникновении гиперпластических процессов в цервикальном канале.....	91
Айрапетов Д. Ю., Ордиянц И. М. Иммуногенетические причины ранних репродуктивных потерь.....	95
Назарова И. С., Зайкина Е. В., Тумаева Т. С., Балыкова Л. А., Пиксайкина О. А. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных оперативным путем.....	99
Пиксайкина О. А., Тумаева Т. С., Зайкина Е. В., Куличкова М. А., Балыкова Л. А. Особенности адаптации глубоконедоношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития.....	102

Болванович А. Е., Аширова Н. А., Гусельникова А. О., Попова О. Ю., Кокорева И. Н., Ганченкова В. С. Эффективность действия некоторых комплексов лечебной гимнастики при асимметричной осанке и скolioтической болезни I – II степени.....	106
--	-----

ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Акашев Р. В., Пигачев А. В., Пиксин И. Н., Карпушкина П. И., Чапаев Н. А., Московченко А. С., Осман И. Э. Х. Инструментальные методы исследования при макроangiопатии нижних конечностей, возникшей на фоне сахарного диабета.....	110
Давыдкин В. И., Богдашкин П. М. Лечебно-диагностическая тактика при кровотечениях из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка.....	113
Павелкин А. Г., Павелкин Г. А. Осложненные формы диабетической angiопатии нижних конечностей: новые возможности терапии.....	120
Рязанцев В. Е., Лемкина Е. А., Рязанцев Е. В., Черапкин А. В., Антипкин И. И. Субъективная оценка качества жизни пациентов, страдающих уролитиазом.....	123
Рыбкина О. А., Кулаев М. Т., Евстифеев С. В. Фотодинамическая диагностика и терапия рака нижней губы по данным лаборатории лазерных технологий кафедры онкологии.....	126
Рязанцев Е. В., Жаров А. Н., Рязанцев В. Е., Байтаков А. Е. Эндоскопические технологии и материалы в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса (обзор литературы).....	130
Рязанцев Е. В., Плигузов С. А., Рязанцев В. Е., Кузнецов Д. В., Дудников В. Ф., Руненков А. А. Иммунобиологические аспекты канцерогенеза рака мочевого пузыря (обзор литературы).....	136
Власов П. А., Суслов А. В., Шибитов В. А., Тимошкин С. П., Логинов М. А. Метаболическая терапия в коррекции энтеральной недостаточности.....	142
Кормишкин А. Е., Турьгина С. А., Логинов М. А., Куданкин Р. М. Коррекция функционально-метаболического состояния клеток крови при эндотоксикозе.....	146

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Еремина Е. Ю., Зверева С. И., Рябова Е. А., Рязанцева Д. Е., Василькина О. В. Особенности клиники и качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Республике Мордовия.....	150
Еремина Е. Ю., Герасименко А. В., Герасименко И. В., Чернова О. В. Лекарственные поражения печени у беременных.....	156
Василькина О. В., Еремина Е. Ю. Оценка особенностей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.....	160
Козлова Л. С., Литюшкина М. И., Строкова О. А. Состояние кишечного пищеварения при патологии органов желудочно-кишечного тракта.....	163

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Кравченко И. Э. Новые аспекты в патогенезе ангины стрептококковой этиологии.....	168
Амплеева Н. П., Алферина Е. Н., Альмяшева Р. З., Ускова Ю. Г. Клинические и эпидемиологические аспекты ВИЧ-инфекции в Республике Мордовия.....	172
Хасанова Г. М., Тутельян А. В., Валишин Д. А. Связь показателей иммунного и микроэлементного статусов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.....	175

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Бурнашкина О. Н., Селезнева Н. М., Котляров А. А. Изучение эффективности дилтиазема ланнахер у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....	178
Анисимов Д. А., Дьячкова А. А., Гончарова Л. Н., Сергутова Н. Н. Артериальная риgidность при некоторых обструктивных заболеваниях легких.....	182

Волгушева Е. А., Слугина Н. А., Усанова А. А., Бровкина И. В. Аллергический ринит в Мордовии: клинико-эпидемиологические особенности, оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.....	185
Мартынов А. А., Пиксин И. Н., Пигачев А. В. Изучение динамики сердечной и бронхолегочной патологии у больных пожилого возраста, перенесших лапароскопическую холецистэктомию.....	188

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Кочетовская Е. А., Блинов Д. С., Смирнова О. А., Ягодина Л. Ю., Качаева Ю. И. Распространенность модифицируемых факторов риска среди пациентов поликлиники и стационара г. о. Саранск.....	191
Тулаева Е. А., Рязанцев В. Е., Рязанцев Е. В., Черапкин А. В., Антишкин И. И., Ковайкин А. И. Оценка образа жизни урологического больного с позиции доказательной статистики.....	194
Давыдкин В. И., Цыбусов А. П. Самооценка качества жизни и комплаенс больных уролитиазом.....	198
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	207

Главный редактор **С. М. Вдовин**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

*Полутин С. В. (заместитель главного редактора),
Гордина С. В. (ответственный секретарь),
Сенин П. В., Мартынова М. Д., Арсентьев Н. М.,
Балыкова Л. А., Буренина Н. В., Гуляев И. В.,
Ерофеев В. Т., Кечемайкин В. Н., Котин А. В., Ломшин М. И.,
Мишин Ю. А., Ниццев К. Н., Прятков Ю. Н., Ревин В. В.,
Салимова Т. А., Сидоркина Т. Н., Сушкина Ю. Н.,
Чучбаев И. И., Ямашкин А. А.*

Ответственный за выпуск *Давыдкин В. И.*

Редактор *Р. Н. Бусарова*
Технический редактор *Т. А. Сальникова*
Компьютерная верстка *Е. Ф. Кондровой*
Корректор *М. А. Суконкина*
Дизайн обложки *О. В. Ребрушкиной*

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзоре),
свидетельство ПИ № ФС77-38554 от 21 декабря 2009 года.

Адрес редакции:
430005, г. Саранск, ул. Б. Хмельницкого, 31, к. 3
Тел./факс: (8342) 48-14-24, 24-25-18
E-mail: vestnik_mrsu@mail.ru

Подписано в печать 13.12.13. Формат 70×100 ½ . Усл. печ. л. 17,23.
Тираж 200 экз. Заказ № 1890.

Типография Издательства Мордовского университета
430005, г. Саранск, ул. Советская, 24

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.277.3

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ АНТРАЦИКЛИНОВОГО РЯДА

А. М. Тишина, Н. А. Плотникова, С. П. Кемайкин

Противоопухолевые препараты антрациклического ряда оказывают повреждающее воздействие на ткань миокарда. Мелатонин обладает кардиопротекторными свойствами. В эксперименте изучались патоморфологические изменения в миокарде при коррекции мелатонином кардиотоксического эффекта препарата антрациклического ряда — доксорубицина.

Применение лекарственных препаратов является практически неотъемлемой частью адекватного современного лечения онкологических больных [3]. Возникающие при этом побочные эффекты существенно ухудшают качество жизни пациентов и имеют дозодозимитрирующий характер, который ставит жесткие условия при принятии решения о модификации доз цитостатиков, режиме их введения и даже о возможности продолжения противоопухолевой терапии. Ранняя профилактика, своевременное распознавание и коррекция осложнений химиотерапии являются обязательными условиями грамотного и безопасного лечения онкологических больных.

Способность противоопухолевых препаратов оказывать цитотоксическое действие наиболее часто реализуется в отношении интенсивно пролиферирующих клеток кишечного эпителия, костного мозга, волоссяных фолликулов и имеет обратимый характер [2–3]. Сердечная мышца состоит из кардиомиоцитов, обладающих ограниченным пролиферативным и регенераторным потенциалом, что обуславливает развитие, как правило, персистирующих проявлений токсичности.

Наибольшим повреждающим действием на сердечно-сосудистую систему обладают антрациклические антибиотики, алкилирующие агенты, таксаны, фторпримидины, транстузумаб [3]. Для коррекции кардиотоксического воздействия антибиотиков антрациклического ряда препаратом выбора является мелатонин, обладающий антиоксидантной активностью. В литературе имеются сведения о способности данного препарата оказывать кардиопротекторное действие [1]. С учетом важной роли продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии антрациклической кардиотоксичности представляют интерес изучение кардиопротекторных свойств мелатонина в эксперименте.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния противоопухолевых препаратов на патоморфологические изменения миокарда экспериментальных животных с перевиваемой карциномой Льюиса и определение перспектив лекарственной метаболической кардиопротекции. Экспериментальная часть работы проведена на 100 нейлинейных белых мышах массой 20–22 г, которые содержались в стандартных условиях вивария при стандартном режиме освещения. В

© Тишина А. М., Плотникова Н. А.,
Кемайкин С. П., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1–2

возрасте трех месяцев животные были поделены на две равные группы. Суспензию клеток карциномы легкого Льюиса (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра всем грызунам. Первой группе мышей на 7-й и 12-й день эксперимента вводили доксорубицин в дозе 4 мг/кг, животные второй группы получали доксорубицин и мелатонин (Sigma, St. Louis; MS, США) в дозе 2 мг/л с питьевой водой с 19:00 до 7:00 ч. Длительность опыта составила три недели. У некоторых грызунов из каждой группы была взята ткань миокарда для гистологических исследований. Микропрепараты тканей опухолей, ткани миокарда фотографировали цифровой камерой Nikon L110 с помощью микроскопа Микмед-2 при увеличении $\times 100$ и $\times 400$. У всех животных, участвующих в эксперименте, в месте имплантации развивалась карцинома Льюиса. Микроскопическое исследование первичных опухолевых узлов показало, что их ткань представлена скоплением полиморфных клеток с характерным плотным расположе-

нием, выраженным атипизмом, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения размеров ядер. В ткани перевиваемых неоплазий выявлялось большое количество гигантских атипичных опухолевых клеток. Кроме того, отмечалось наличие многоядерных клеток, ядра которых имели округлую, полигональную, бобовидную, палочковидную форму, встречались клетки с сегментированными ядрами. В отдельных опухолевых клетках наблюдались фигуры митоза, что отражает их высокую пролиферативную активность.

При патоморфологическом исследовании ткани сердца мышей первой группы в кардиомиоцитах выявлялись паренхиматозная белковая дистрофия по типу зернистой и гиалиново-капельной, лизис миофибрилл, уменьшение поперечно-полосатой исчерченности. Наблюдались также отек интерстиция и разволокнение миокарда с очагами лимфогистиоцитарной инфильтрации. В сосудах микроциркуляторного русла отмечались явления полнокровия и стаза (рис. 1, 2).

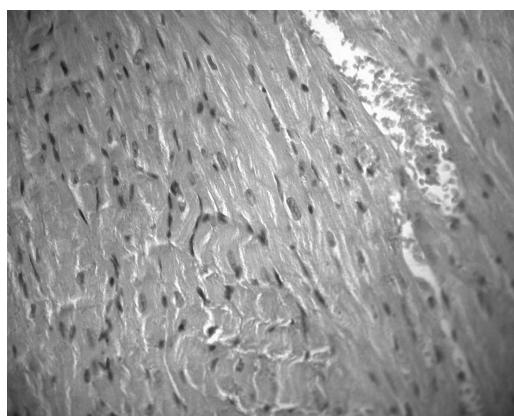


Рис. 1. Миокард. Явления полнокровия и стаза (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

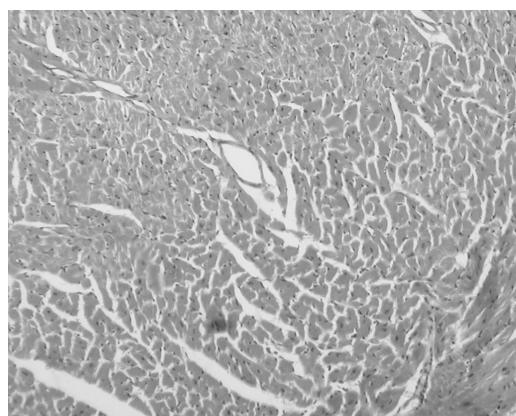


Рис. 2. Миокард. Явления отека интерстиция и разволокнения миокарда (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

У мышей в группе с коррекцией антрациклинового повреждения миокарда мелатонином морфологические проявления подострого повреждения сердечной мышцы были менее выражены. В кардиомиоцитах сохранилась поперечно-полосатая исчерченность, уменьшились отек и гиперемия интерстиция. Лимфогистиоцитарная инфильтрация встречалась в единичных случаях (рис. 3).

Известно, что противоопухолевые препараты могут оказывать различные побочные

эффекты. Большинство ассоциированных с цитостатиками видов токсичности связано с быстро пролиферирующими клеточными системами и, как правило, спонтанно регрессируют с минимальной длительной токсичностью. Клетки миокарда имеют ограниченную регенеративную способность и могут быть восприимчивыми к перманентному или преходящему воздействию химиотерапевтических агентов. Индуцированная антрациклином кардиотоксичность является потенци-

ально фатальной и может значимо ухудшать качество жизни пациентов, а также существенно повышать стоимость медицинской помощи.

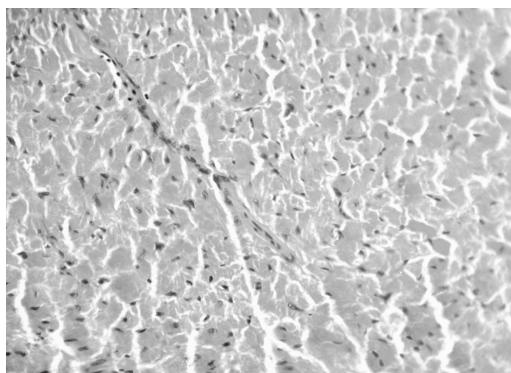


Рис. 3. Миокард. Очаговый характер лимфогистиоцитарных инфильтратов в строме (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

В эксперименте подтвержден кардио-протекторный эффект мелатонина у мышей с перевиваемой карциномой Льюиса. При применении мелатонина морфологические проявления подострого повреждения сердечной мышцы были менее выражены. В кардиомиоцитах сохранялась поперечно-полосатая исчерченность, уменьшались явления отека и гиперемии интерстиция. Лимфогистиоцитарная инфильтрация встречалась в единичных случаях.

Выводы. При применении доксорубицина у мышей с перевиваемой карциномой Льюиса развивались морфологические проявления антрациклиновой кардиопатии, выражавшиеся в развитии паренхиматозной белковой дистрофии кардиомиоцитов, отеке стромы, разволокнении миокарда, межуточной инфильтрации. При коррекции антрациклиновой кардиопатии мелатонином отмечались достоверная положительная динамика морфологических изменений сердечной мышцы и онкостатический эффект.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анисимов В. Н. Мелатонин : роль в организме и применение в клинике / В. Н. Анисимов. — СПб. : Система, 2007. — 40 с.
2. Кветная Т. В. Мелатонин : роль и значение в возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин. — СПб. : ВМедА, 2003. — 137 с.
3. Семенова А. И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А. И. Семенова // Практ. онкология. — 2009. — Т. 10, № 3. — С. 52–67.

Поступила 07.12.2012.

УДК 615.27:616.24

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОНКОСТАТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МЕКСИДОЛА И МЕЛАКСЕНА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТЕРАПИИ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО ЛЬЮИСА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И. М. Вашуркина, Н. А. Плотникова, С. П. Кемайкин

Описана динамика патоморфологической картины в ткани первичного опухолевого узла перевиваемой карциномы легкого Льюиса (LLC) при использовании химио- и лучевой терапии, а также при коррекции антиоксидантами и комбинированном лечении.

Комбинированная химио- и лучевая терапия остается ведущим методом лечения злокачественных новообразований. Вместе с тем данный вид терапии отличается высокотоксичным воздействием на организм. Медицинской науке известно, что антиоксиданты и препараты с антиоксидантным эффектом, в частности мексидол и мелаксен, способствуют уменьшению токсического эффекта цитостатических препаратов и лучевой терапии, не снижая при этом эффективности противоопухолевой терапии [1]. В то же время антиоксиданты обладают онкостатическим действием, что позволяет применять их совместно с комбинированной химио- и лучевой терапией. Однако в современной научной литературе недостаточно данных о влиянии по-

добных комбинаций на морфогенез первичного опухолевого узла.

Цель исследования. Изучить динамику патоморфологических изменений в ткани первичного опухолевого узла перевиваемой карциномы легкого Льюиса при использовании химио- и лучевой терапии и при коррекции антиоксидантами комбинированного лечения.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 50 мышах-самках линии C57Bl/6 массой 20–22 г разводки питомника ГУ НЦБМТ РАМН «Столбовая». Суспензию клеток карциномы легкого Льюиса (10^6 клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. Животные были разделены на четыре группы. Схема исследований представлена в таблице.

Таблица

Экспериментальная группа	Условное обозначение группы	Схема введения препаратов
Интактный контроль	ИК	Препараты и опухолевые клетки LLC не вводили
I – опухолевый штамм LLC	LLC	1×10^6 опухолевых клеток LLC внутримышечно (в/м)
II – LLC, циклофосфан + 4 Гр	LLC + ЦФ + 4 Гр	1×10^6 опухолевых клеток LLC в/м, циклофосфан внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг (за 30 мин до лучевой нагрузки), дистанционное γ -облучение в дозе 2 Гр на 7-е и 11-е сутки эксперимента
III – LLC, циклофосфан, мелаксен 45 мг/кг + 4 гр	LLC + ЦФ + 4 Гр + мелаксен	Так же как и во второй группе, мелаксен ежедневно в/м в дозе 45 мг/кг начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток в течение 14 дней
IV – LLC, циклофосфан, мексидол 50 мг/кг + 4 Гр	LLC + ЦФ + 4 Гр + мексидол	Так же как и во второй группе, мексидол ежедневно в/м в дозе 50 мг/кг начиная с 7-х суток в течение 14 дней

© Вашуркина И. М., Плотникова Н. А., Кемайкин С. П., 2013

Дистанционное γ -облучение проводили на установке АГАТ-Р1 в суммарной очаговой дозе 4 Гр. Циклофосфан (ЦФ) вводили внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг (за 30 мин до лучевой нагрузки) на 7-е и 11-е сутки. Мексидол и мелаксен как средства с антиоксидантным действием вводились начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток в течение 14 дней внутримышечно в дозах 50 и 45 мг/кг соответственно. По окончании эксперимента, на 22-е сутки, животные подвергались эвтаназии. Материалом изучения явилась ткань первичного опухолевого узла. Гистологическую структуру исследовали светооптическим методом в световом микроскопе «Микмед-2» при увеличении в 100–400 раз.

Результаты и обсуждение. У животных всех экспериментальных групп, кроме интактных, в месте имплантации супензии клеток развивались опухолевые узлы карциномы Льюиса. При микроскопическом исследовании первичных опухолевых узлов у мышей первой экспериментальной группы (LLC) ткань узла была представлена скоплением крайне полиморфных клеток. Значительная часть клетки была занята ядром с крупными ядрышками и конденсированными зернами хроматина. В связи с конденсацией зерен хроматина в крупные глыбки встречались светлоокрашенные участки кариоплазмы. Обнаруживались также гигантские полиморфные клетки (рис. 1).

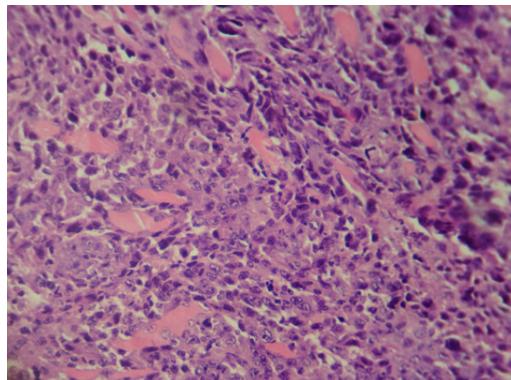


Рис. 1. Гистологическая картина ткани первичного опухолевого узла (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

В отдельных опухолевых клетках наблюдались фигуры митоза (анафаза), что отражает их высокую пролиферативную активность (рис. 2).

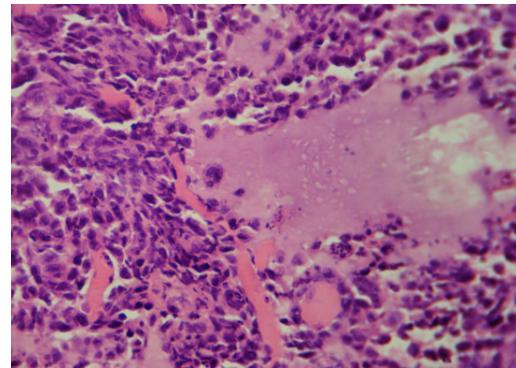


Рис. 2. Фигуры митоза (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

У животных второй экспериментальной группы (LLC + ЦФ + 4 Гр) в ткани карциномы Льюиса опухолевые клетки характеризовались плотным расположением, выраженным атипизмом и полиморфизмом со смещением ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения размеров ядер. В ткани перевиваемых неоплазий обнаруживалось большое количество гигантских клеток с крупными ядрами, содержащими полипloidный набор хромосом (рис. 3). Кроме того, отмечалось наличие многоядерных клеток, ядра которых имели округлую, полигональную, бобовидную, палочковидную форму, встречались клетки с сегментированными ядрами. Стroma опухоли была выражена недостаточно, с немногочисленными гиперемированными капиллярами. В опухолевой ткани выявлялись множественные массивные очаги некроза с перифокальными воспалительными инфильтратами. Наблюдалась инвазия опухолевых клеток в поперечно-полосатую скелетную мышечную ткань с деструкцией миофибрилл.

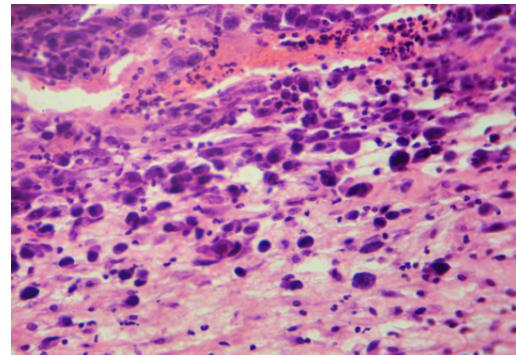


Рис. 3. Гигантские опухолевые клетки (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

В ткани перевиваемых неоплазий у мышей третьей экспериментальной группы (LLC + ЦФ + 4 Гр + мелаксен) при микроскопическом исследовании узлов опухолевые клетки имели преимущественно округло-ovalную форму, небольшие размеры, встречались клетки с сегментированными ядрами, состоящими из 3–4 фрагментов. В опухолевых узлах выявлялись гигантские клетки с округлыми и бобовидными ядрами. Отмечалось рыхлое расположение клеток, в отдельных участках опухолевая ткань имела ячеистое строение (рис. 4). Фигуры митоза выявлялись редко. Строма опухоли представлена тонкоплетистой соединительной сетью с участками склероза. В ткани карциномы обнаруживались обширные очаги некроза. Воспалительно-клеточная реакция выражена умеренно.

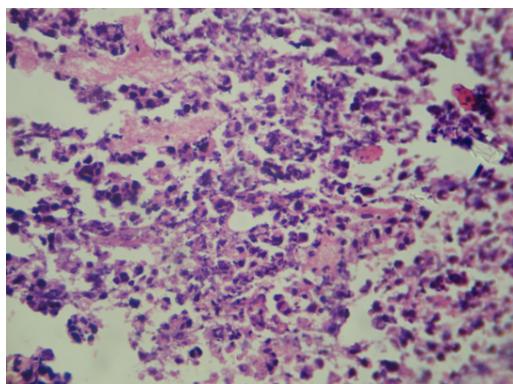


Рис. 4. Гистологическая картина ткани первичного опухолевого узла мышей третьей экспериментальной группы (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

Гистологическая картина ткани опухолей экспериментальных животных четвертой группы (LLC + ЦФ + 4 Гр + мексидол) была представлена рыхло расположеннымами округлыми клетками. Заметно снижался полиморфизм опухолевых клеток (рис. 5). Встречались единичные гигантские клетки.

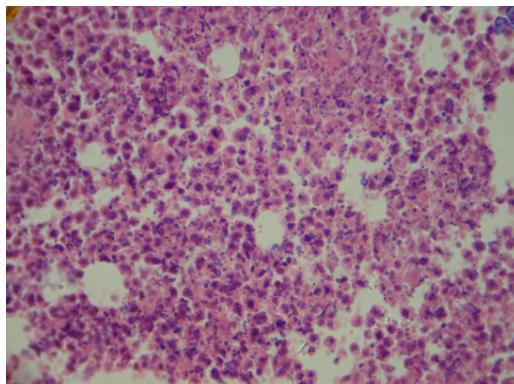


Рис. 5. Гистологическая картина ткани первичного опухолевого узла мышей третьей экспериментальной группы (гематоксилин и эозин; об. 40, ок. 10)

Стромальный компонент опухолевой ткани был представлен тонкими прослойками соединительной ткани с небольшим количеством сосудов микроциркуляторного русла. В ткани неоплазий выявлялись отдельные небольшие очаги некроза.

Заключение. При использовании комбинированной химио- и лучевой терапии в эксперименте с перевиваемой карциномой Льюиса в ткани первичного опухолевого узла, наряду с выраженным атипизмом и полиморфизмом опухолевой ткани, формировались массивные очаги некроза. При сочетанном использовании комбинированного лечения и антиоксидантной терапии отмечался менее выраженный полиморфизм опухолевых клеток, уменьшалось количество гигантских клеток и фигур митоза. Обращали на себя внимание рыхлое расположение клеток карциномы в первичном опухолевом узле, а также наличие мелкоочаговых некрозов. Полученные экспериментальные данные подтверждают онкостатический эффект антиоксидантов (мексидол) и препаратов с антиоксидантным эффектом (мелаксен).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Сипров А. В. Изучение влияния мексидола на гематотоксичность, противоопухолевую и антиметастатическую эффективность циклофосфана / А. В. Сипров, В. И. Инчина, А. С. Кинзирский // Вопр. онкологии. — 2007. — Т. 53, № 6. — С. 711–714.

Поступила 07.12.2012.

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛОВАСТАТИНА И ЭТОКСИДОЛА

А. А. Усанова, А. В. Зорькина, О. Е. Зауралов

В условиях моделирования сочетанных нарушений липидного и углеводного обмена в эксперименте прекращение введения ловастатина приводит к достоверному нарастанию дисбаланса липидного спектра сыворотки крови. Применение комбинации ловастатина и производного 3-оксипиридина малата предотвращает прогрессирование дислипидемии, наблюдающееся после прекращения гиполипидемической терапии на фоне моделирования сочетанных метаболических нарушений.

В ХХ в. появилось комплексное понятие метаболического синдрома, включающего в качестве одного из ведущих факторов нарушение чувствительности тканей, особенно жировой, мышечной и печеночной, к воздействию инсулина за счет снижения числа инсулиновых рецепторов на мембранах клеток. В настоящее время для профилактики и лечения данного синдрома широко применяются лекарственные препараты и новые соединения так называемого цитопротекторного действия, в основе которого лежат разнообразные механизмы, включающие антиоксидантный, антигипоксический и вытекающие из них кардиопротекторный, гепатопротекторный и другие эффекты. Например, у больных ишемической болезнью сердца, а также сахарным диабетом с гиперлипидемией препаратами выбора для медикаментозной терапии являются статины. Однако недостаточно изученными остаются изменения, возникающие в случае прекращения приема данных препаратов, обусловленного как экономическими причинами, так и низкой приверженностью пациентов к лечению.

Целью работы явилась оценка влияния отмены ловастатина или его комбинации с производным 3-оксипиридина — этоксидолом на показатели липидного спектра плазмы крови в условиях моделирования сочетания гипергликемии и дислипидемии.

Материалы и методы исследования. Моделирование сочетанных метаболических нарушений осуществлялось путем введения нелинейным белым крысам аллоксана в дозе 135 мг/кг внутрибрюшинно однократно и последующей ежедневной нагрузкой холестерином регос в дозе 40 мг/кг в течение 40 суток. Контрольную группу составили

10 животных, не получавших какой-либо фармакологической коррекции. Животным 1-й группы ($n_1 = 10$) с 21-х по 30-е сутки эксперимента вводили ловастатин в дозе 40 мг/кг регос ежедневно один раз в сутки. В опытной группе ($n_2 = 10$) проводилось комбинированное введение ловастатина в указанной выше дозе и 3-оксипиридина малата (этоксидола) внутримышечно 5 мг/кг ежедневно один раз в сутки. Животные выводились из эксперимента на 41-е сутки, т. е. через 10 суток после отмены препаратов.

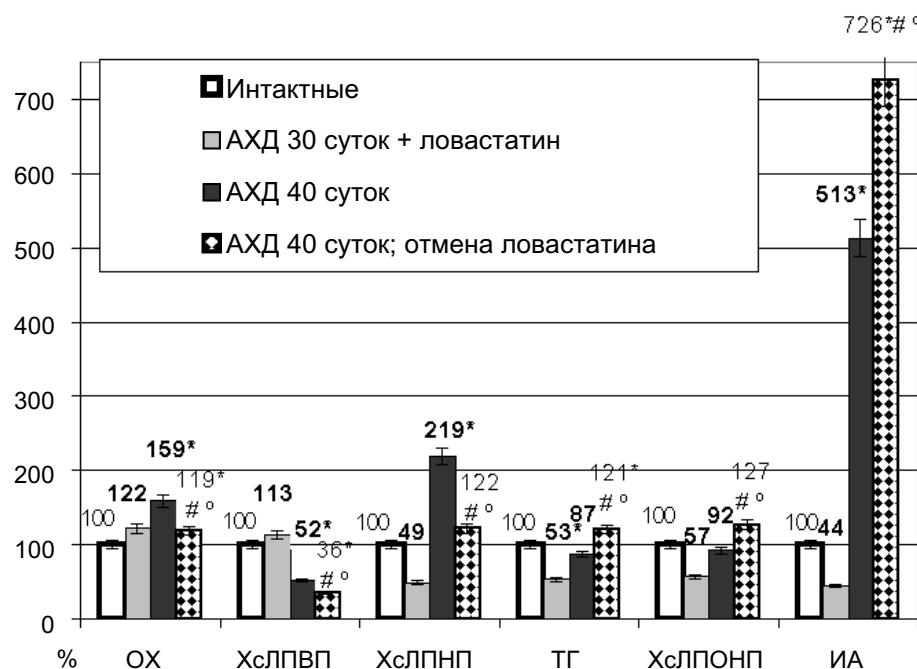
Определяли содержание общего холестерина (ОХ) в плазме крови по методу Илька; холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП) по методу Абель после гепарин-магнанцевой преципитации и осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности. Содержание триглицеридов (ТГ) определяли при помощи диагностических наборов «Лахема» (Чехия); уровень глюкозы в плазме крови определяли путем реакции с ортотолуидином по методикам, изложенным в руководстве В. В. Меньшикова [1]. Расчитывали содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХсЛПОНП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), индекс атерогенности (ИА). Измерения биохимических показателей проводились с использованием фотоэлектрокалориметра КФК-2МП и спектрофотометра СФ-46. Результаты исследования обработаны методом вариационного анализа медико-биологического профиля с помощью *t*-критерия Стьюдента с использованием программы Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. К 30-м суткам эксперимента в контрольной группе наблюдался рост уровня ОХ

© Усанова А. А., Зорькина А. В.,
Зауралов О. Е., 2013

в 2 раза — с $0,964 \pm 0,063$ до $2,100 \pm 0,033$ ммоль/л ($p < 0,05$) (рис.). Хотя содержание ХсЛПВП достоверно не менялось, регистрировалось увеличение ИА в 3 раза — с $0,474 \pm 0,111$ до $1,492 \pm 0,157$ усл. ед. ($p < 0,05$). Кроме того, изменение липидного спектра плазмы крови к 30-м суткам эксперимента характеризовалось увеличением содержания ХсЛПОНП с $0,490 \pm 0,061$ до $0,886 \pm 0,346$ ммоль/л ($p < 0,05$). Содержа-

ние же триглицеридов, напротив, снижалось с $0,508 \pm 0,075$ до $0,253 \pm 0,038$ ммоль/л ($p < 0,05$). Следует отметить, что на этих сроках нагрузки экзогенным холестерином, видимо, в силу напряжения компенсаторно-адаптационных механизмов (о чем свидетельствует сохранение высокого уровня антиатерогенной фракции липопротеидов) регистрировалось снижение уровня ХсЛПОНП с $0,219 \pm 0,035$ до $0,115 \pm 0,017$ ммоль/л ($p < 0,05$).



Примечание. * — достоверность различия $p < 0,05$ по сравнению с данными интактной группы; ° — к ловастатину; # — к контролю 40 суток

Рис. Влияние курсового введения и отмены ловастатина на некоторые показатели липидного обмена плазмы крови в условиях сочетанных метаболических нарушений

К 40-м суткам моделирования сочетанных метаболических нарушений уровень ОХ возрастал на 59 % — до $1,536 \pm 0,141$ ммоль/л ($p < 0,05$) (см. рис.). Наблюдался рост ХсЛПНП на 119 % — до $1,075 \pm 0,063$ ммоль/л ($p < 0,001$). Содержание триглицеридов и ХсЛПОНП не менялось, но снижался уровень ХсЛПВП на 48 % — с $0,813 \pm 0,068$ до $0,423 \pm 0,064$ ммоль/л ($p < 0,001$), вследствие чего индекс атерогенности возрастал в 5,2 раза — до $2,43 \pm 0,32$ ($p < 0,001$). Воспроизведение сочетанных метаболических нарушений подтверждалось ростом содержа-

ния глюкозы в плазме крови подопытных животных к 30-м суткам эксперимента на 72 % — с $6,95 \pm 0,25$ до $11,93 \pm 1,21$ ммоль/л ($p < 0,05$) и к 40-м суткам — в 3,7 раза — до $26,00 \pm 0,70$ ммоль/л ($p < 0,001$) по сравнению с показателями интактной группы.

В условиях сочетанных метаболических нарушений ловастатин проявил выраженный гиполипидемический эффект — предотвращался рост содержания ОХ к 30-м суткам эксперимента ($1,173 \pm 0,101$ ммоль/л, $p > 0,05$). Величина показателей ХсЛПВП

($0,915 \pm 0,040$ ммоль/л, $p > 0,05$), ХсЛПНП ($0,242 \pm 0,059$ ммоль/л, $p > 0,05$), ХсЛПОНП ($0,124 \pm 0,014$ ммоль/л, $p > 0,05$) также сохранялась на уровне данных интактных животных. Содержание триглицеридов статистически не отличалось от соответствующего показателя контрольной группы на 30-е сутки эксперимента ($0,27 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$) и было ниже данных интактных животных на 47 % ($p < 0,05$).

В опытной группе через десять суток после отмены ловастатина по сравнению с данными к моменту окончания курсового введения гиполипидемического препарата уровень общего холестерина не менялся, хотя достоверно превышал данные интактных животных ($1,15 \pm 0,03$ ммоль/л). Наблюдался значительный рост ХсЛПНП – в 2,5 раза – до $0,600 \pm 0,033$ ммоль/л ($p < 0,001$), триглицеридов – в 2,3 раза – до $0,614 \pm 0,037$ ммоль/л ($p < 0,005$), ХсЛПОНП – в 2,25 раза – до $0,279 \pm 0,017$ ммоль/л ($p < 0,05$). Особенно важным моментом явилось снижение на фоне отмены ловастатина по сравнению с показателем при его введении антиатерогенной фракции ХсЛПВП в 3 раза – до $0,279 \pm 0,017$ ммоль/л ($p < 0,05$), что привело к резкому увеличению атерогенности в 16,5 раза – с $0,209 \pm 0,027$ до $3,45 \pm 0,42$ усл. ед. ($p < 0,001$).

Следует отметить, что по сравнению с показателями контроля соответствующего срока наблюдения (40 суток) уровень общего холестерина, несмотря на отмену ловастатина, сохранялся на достоверно более низком уровне. Достоверно ниже было и содержание ХсЛПНП, хотя оба показателя превышали данные интактной группы. Однако содержа-

ние триглицеридов и ХсЛПОНП было больше на 39 и 38 % соответственно. Содержание ХсЛПВП, напротив, снижалось на 31 % по сравнению с контролем. Индекс атерогенности превышал показатели группы контроля на 41,5 %.

Применение комбинации ловастатина и 3-оксиридида малата (этоксидола) позволило предотвратить резкое снижение уровня ХсЛПВП через 10 суток после отмены препаратов. Показатель был выше данных группы сравнения в 3 раза ($0,89 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,001$) и не отличался от такового на фоне введения ловастатина. Хотя при этом содержание ОХ, ХсЛПНП, ТГ и ХсЛПОНП не менялось, величина ИА снижалась более чем в 4 раза ($0,82 \pm 0,19$ усл. ед., $p < 0,001$) по сравнению с данными группы с отменой ловастатина.

Таким образом, через 10 суток после прекращения введения ловастатина в условиях гипергликемии и продолжающейся нагрузки экзогенным холестерином наблюдаются не только угасание гиполипидемического эффекта препарата, но и более выраженные негативные сдвиги по сравнению даже с показателями контроля этого же срока наблюдения (40 суток) в виде более высоких значений, чем в контроле, содержания триглицеридов, ХсЛПОНП, прогрессивного снижения уровня ХсЛПВП и дальнейшего роста индекса атерогенности. Использование комбинации с производным 3-оксиридида малата перед отменой ловастатина позволяет пролонгировать гиполипидемическое действие препарата после его отмены, что подтверждается сохранением высоких цифр содержания ХсЛПВП и ограничением (более чем в 4 раза) роста индекса атерогенности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 368 с.

Поступила 07.12.2012.

УДК 615.2:616-005.4:616.379-008.64

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АНТИГИПОСАНТОВ ПРИ ИШЕМИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Е. В. Блинова, Н. А. Курганов, Д. С. Блинов,
О. Ф. Левина, Е. Ю. Гончаров, В. В. Яснецов

На модели определения размеров зон ишемии и некроза доказана антиишемическая активность, проявляющаяся в сокращении размеров зоны некроза и отношения размеров зоны некроза и ишемии, у производных 3-гидроксиридилина, аминоэтансульфоновой и глутаминовой кислот при их профилактическом курсовом введении животным с экспериментальным стрептозотоциновым сахарным диабетом.

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца, несмотря на все усилия, направленные на ее профилактику и лечение, по-прежнему поражает широкие массы населения. Предиктом формирования ишемического повреждения сердца нередко является сахарный диабет [2]. В механизме альтерации клеточных структур при повреждении миокарда различной этиологии большую роль отводят метаболическим расстройствам, в том числе чрезмерной активации процессов перекисного окисления липидов, нарушению внутриклеточной энергопродукции. Это является патогенетическим обоснованием для использования в клинике различных природных и синтетических ингибиторов свободнорадикальных реакций в качестве препаратов антиоксидантной терапии [1].

Цель работы — изучить профилактическое кардиопротекторное действие 3-гидроксиэтилипиридина малата, деанола ацеглумата и дезоксирибонуклеината натрия при ишемии и стрептозотоциновом сахарном диабете.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на половозрелых мышах и крысах обоего пола (табл. 1). Они находились в боксированных помещениях на стандартной диете с соблюдением всех правил и международных рекомендаций Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Все болезненные манипуляции выполнялись под общей анестезией с применением водного раствора тиопентала натрия, вводимого внутривенно в дозе 50 мг/кг.

Таблица 1

Характеристика экспериментальных животных

Раздел исследования	Вид животных	n	Масса, г
Изучение размеров зон ишемии и некроза	Крысы	87	200–350
Исследование веществ на модели катехоламиновых микронекрозов	Мышь	100	18–22

Предметом исследования явились 3-гидроксиэтилипиридина малат (этоксидол, ВНЦ БАВ, Россия), 20% раствор деанола ацеглумата (нооклерин, «Пик-фарма», Россия) и жидкая форма дезоксирибонуклеина-

та натрия — препарат «Деринат» (НПО «ТехноМедсервис», Россия). Исследуемые соединения и препараты сравнения испытывали в эквитоксических дозах, составляющих 5,0 и 2,5 % от показателя LD₅₀.

© Блинова Е. В., Курганов Н. А., Блинов Д. С., Левина О. Ф., Гончаров Е. Ю., Яснецов В. В., 2013

У всех животных моделировали инсулинависимый сахарный диабет путем введения водного раствора противоопухолевого препарата стрептозотоцина в дозе 15 мг/кг, который разрушает β -клетки поджелудочной железы и вызывает развитие патологического состояния в течение 14 дней.

На первом этапе изучали противишемическое действие препаратов с помощью дифференциального индикаторного метода определения размеров зон некроза и ишемии у крыс. Наркотизированных белых крыс-самцов линии Vistar со стрептозотоциновым сахарным диабетом на 15-е сутки переводили на искусственную вентиляцию легких, вскрывали грудную клетку и моделировали острую ишемию путем перевязки левой нисходящей артерии. Затем животных забивали, извлекали сердце и окрашивали его синькой Эванса (индикатор зоны ишемии) и красным формазаном (индикатор зоны некроза). Расчет зон повреждения проводили по следующей формуле:

$$X = \frac{K_1 M_1 + K_2 M_2}{K_1(M_1 + M_2)} \times 100,$$

где для расчета зоны некроза: X — размеры зоны некроза к общей массе миокарда, %; K_1 — содержание красного формазана в неповрежденном участке, мг/кг; K_2 — содержание красного формазана в поврежденном участке, мг/кг; M_1 и M_2 — соответственно массы поврежденного и неповрежденного участков миокарда, г.

Для расчета зоны ишемии: X — размеры зоны ишемии к общей массе миокарда, %; K_1 — содержание синьки Эванса в неповрежденном участке, мг/кг; K_2 — содержание синьки Эванса в поврежденном участке, мг/кг; M_1 и M_2 — соответственно массы поврежденного и неповрежденного участков миокарда, г.

На втором этапе изучали профилактическое кардиопротекторное действие препаратов при адреналиновом повреждении миокарда крыс. Для этого адреналина гидрохлорид в дозе 200,0 мкг/кг (0,1% раствор в ампулах по 1 мл, АО «Московский эндокринный завод», Россия) инъектировали внутривенно на 15-е сутки после однократного внутрибрюшинного введения раствора стрептозотоцина. Предварительно (за 2—3 мин до инъекции катехоламина) проводили интратрахеальную инстилляцию эфира для наркоза в объеме 0,1 мл/кг с помощью микропипетки. У подопытных животных ре-

гистрировали ЭКГ во II стандартном отведении. Критерием эффективности на данной модели являлась летальность животных, а также частота развития эктопических аритмий и блокад проведения.

Результаты исследования. При выполнении первого этапа исследований были проведены одна серия опытов на интактных крысах (контроль-1) и 11 серий опытов на белых крысах-самцах линии Vistar на 15-е сутки после внутрибрюшинного введения животным стрептозотоцина. Формирование инсулинависимого сахарного диабета сопровождалось эскалацией тяжести ишемической альтерации сердца, что проявлялось в первую очередь в увеличении объема зоны гибели миокарда — он статистически достоверно увеличивался в среднем до 45 % от общей массы миокарда. Свидетельством тяжести поражения явилось и то, что у двух животных в серии воспроизведение инфаркта миокарда закончилось летально. Профилактическое введение цитопротекторов: parenteralное 3-гидроксиэтилпиридин малята (3-ГПМ) и дезоксирибонуклеината натрия и энтеральное — деанола ацеглумата, подобно препаратам сравнения пропранололу и триметазидину, ограничивает альтеративные процессы в миокарде крыс с инсулинависимым сахарным диабетом преимущественно за счет уменьшения размера зоны некроза и увеличения соотношений размеров зоны ишемии к зоне некроза (рис.). При этом сила эффекта 3-гидроксиэтилпиридинина малята превосходит таковую структурного аналога мексидола, поскольку антиишемическое действие яблочнокислой соли оксипиридинина сохраняется и в дозе, пропорциональной 2,5 % от показателя LD₅₀.

На втором этапе нашей работы в контрольной серии опытов внутривенное введение адреналина гидрохлорида в дозе 100 мкг/кг сопровождалось развитием желудочковой аритмии и блокад проводения у всех животных с сахарным диабетом, что сопровождалось тотальной гибелью мышей на 13—16-й минутах опыта вследствие асистолии (табл. 2).

Первый препарат сравнения — пропранолол — в дозе 1,0 мг/кг достоверно снижал частоту развития нарушений ритма и проводимости, однако не предотвращал летальность животных, причиной которой, как правило, также была асистолия. Мы наблюдали лишь тенденцию к увеличению времени гибели мышей до 21 ± 5 мин.

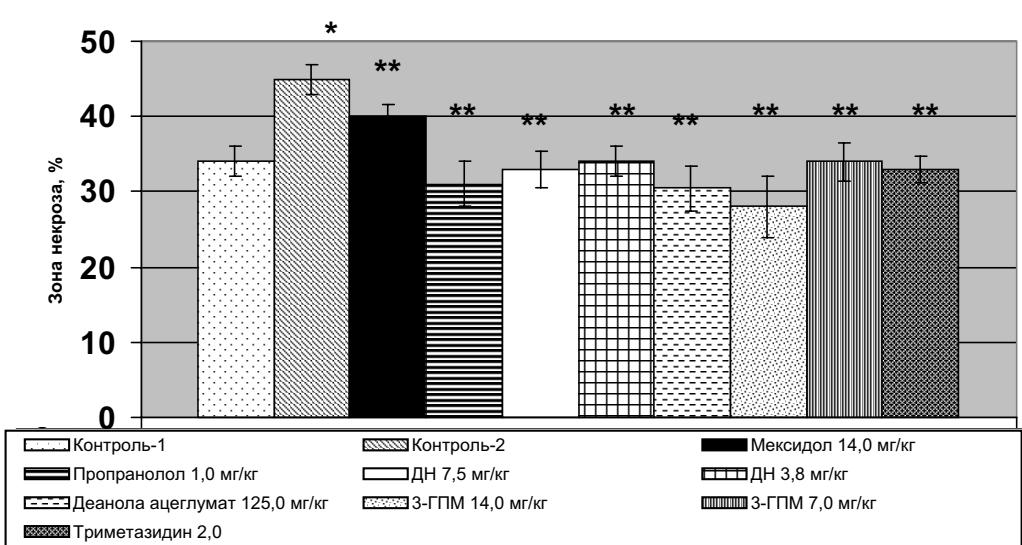


Рис. Отношение размеров зон некроза к общей массе миокарда сердца крысы с сахарным диабетом через 4 ч после ОКА, %

Таблица 2

Эффективность исследуемых веществ при профилактическом введении при адреналиновой интоксикации мышей с сахарным диабетом

Условия опыта, доза, мг/кг/сут	n	С желудочковой аритмией	С AV-блокадой	Погибло мышей	Время гибели, мин
Контроль	14	14	14	14	13 ± 3
Пропранолол, 1,0	14	5*	6*	11	21 ± 5
Мексидол, 22,0	14	12	11	11	64 ± 3*
3-ГПМ, 22,0	14	11	11	7*	134 ± 12*
Деанола ацеглумат, 250,0	14	11	12	8*	74 ± 7*#
ДН, 12,0	14	12	12	9*	52 ± 8*#

Примечание. * — отличия от группы контроля достоверны при $p < 0,05$; # — отличия от группы животных, получавших 3-ГПМ, достоверны при $p < 0,05$ (*t*-критерий Стьюдента).

Терапевтический эффект препарата сравнения мексидола в исследуемой дозе проявлялся в статистически достоверном увеличении времени гибели животных и тенденции к снижению экспериментальной летальности, в то же время эктопическая активность в миокарде мышей и нарушения проведения импульса по проводящей системе сердца сохранялись на высоком уровне, близком к контрольным значениям.

Спектр фармакологических эффектов 3-

гидроксиэтилипиридина малата, деанола ацеглумата и дезоксирибонуклеината натрия на данной модели повторял спектр мексидола: противоаритмического действия не регистрировали, не наблюдалось предотвращения развития блокад проведения, в то время как соединения увеличивали время наступления гибели животных с достоверным снижением числа погибших мышей. При этом наибольшее профилактическое действие проявило производное 3-гидроксилипиридина малата, уве-

личивавшее продолжительность жизни животных с адреналиновой интоксикацией в среднем до 134 с.

Выводы

1. У животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом З-гидроксиэтилпиридина малат, деанола ацеглумат и дезоксирибонуклеинат натрия при курсовом профилактическом введении в дозах, пропорциональных с учетом правил межвидового переноса, 5,0 и 2,5 % от показателя LD₅₀, проявляют

антиишемическую активность: у крыс через 4 ч после развития острого инфаркта миокарда вещества ограничивают размеры зоны некроза.

2. При катехоламиновом повреждении миокарда мышей со стрептозотоциновым сахарным диабетом профилактическое введение З-гидроксиэтилпиридина малата, деанола ацеглумата и дезоксирибонуклеината натрия сопровождается снижением летальности и увеличением продолжительности жизни животных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Ланкин В. З.** Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. — 2000. — № 7. — С. 48–61.
2. **Маколкин В. И.** Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции / В. И. Маколкин // Ишемическая болезнь сердца. — 2000. — Т. 2. — С. 2–5.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616-005.1:615.225

ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА НА ВВЕДЕНИЕ ДОПАМИНА В УСЛОВИЯХ ДИСЛИПЕДИМИИ И СОЧЕТАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А. В. Зорькина, О. В. Артемьева, С. Д. Табачков

На спектре моделей метаболических нарушений в эксперименте показано изменение линейной скорости кровотока в брюшном отделе аорты крыс: снижение пиковой скорости при моделировании дислипидемии, повышение средней скорости кровотока при моделировании гипергликемии и сочетанных метаболических нарушений. Показано демонстрировано изменение эффекта допамина: на фоне дислипидемии более выраженный рост пиковой и средней скоростей кровотока, чем при введении допамина интактным животным, на фоне гипергликемии и сочетанных метаболических нарушений — снижение эффекта препарата.

Метаболические нарушения могут стать причиной изменения фармакодинамики лекарственных препаратов. Так, наблюдаются более значительные изменения локального кровотока под влиянием внутривенного введения норадреналина, дофамина и серотонина в условиях метаболических нарушений,

вызванных длительной гипокинезией [6]. Изучение эндотелийзависимой дилатации коронарных артерий также показало, что, в отличие от здоровых людей, у которых ацетилхолин вызывает зависимую от дозы релаксацию коронарных артерий, его введение в измененные атеросклеротическим процессом

© Зорькина А. В., Артемьева О. В., Табачков С. Д., 2013

артерии в тех же самых дозах приводит к вазоконстрикции, зависимой от дозы [8].

Целью данной работы явилось изучение реакции линейной скорости кровотока по брюшному отделу аорты у крыс на введение раствора допамина на фоне экспериментальной дислипидемии.

Материалы и методы. Метаболические нарушения воспроизводились с использованием трех моделей: 1) холестериновой дислипидемии (ХД) – путем ежедневного в течение 30 суток внутрижелудочного введения зондовым способом масляного раствора холестерина (40 мг/кг) и витамина D₂ (25 000 МЕ/кг) в качестве прооксиданта; 2) аллоксановой гипергликемии (АГ) – однократного внутрибрюшинного введения аллоксана (135 мг/кг); 3) аллоксан-холестериновой дислипидемии (АХД) – однократного внутрибрюшинного введения аллоксана (135 мг/кг), а затем ежедневного внутрижелудочного введения масляного раствора холестерина (40 мг/кг) в течение 30 суток.

Регистрация изменений параметров скорости кровотока в аорте исследовалась путем определения пиковой (ПС) и средней (СС) скорости кровотока в брюшном отделе аорты с помощью доплеровского универсального измерителя скорости кровотока «Multigon 500M TCD» фирмы «Multigon».

В плазме крови определяли содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП), триглицеридов (ТГ) и глюкозы при помощи диагностических наборов «Лахема» (Че-

хия) по методикам, изложенным в руководстве В. В. Меньшикова [5]. Индекс атерогенности (ИА) [ИА = (ОХ – ХсЛПВП)/ХсЛПВП (усл. ед.)] вычисляли по формуле А. Н. Климова [4], рассчитывали содержание холестерина липопротеидов очень низкой (ХсЛПОНП = ТГ/2,2) и низкой плотности (ХсЛПНП = ОХ – ХсЛПВП – ХсЛПОНП). Для биохимических исследований использовали фотоэлектрокалориметр КФК-2 МП и спектрофотометр СФ-46. Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Exel.

Результаты исследования и их обсуждение. При моделировании ХД к 20-м суткам эксперимента наблюдалось повышение уровня ОХ в 1,74 раза, ХсЛПНП – в 2,8 раза, ИА – в 2,3 раза. К 30-м суткам эксперимента уровень ОХ вновь снижался до значений интактной группы, однако ИА и уровень ХсЛПНП оставались высокими. Содержание ТГ повышалось практически в 2 раза по сравнению с исходными показателями, что говорит о формировании стойких нарушений липидного обмена за данный период. К 20-м суткам эксперимента отмечалось снижение ПС кровотока в брюшном отделе аорты на 18 % по сравнению с аналогичным показателем в группе интактных животных, что косвенно свидетельствует о некотором снижении сердечного выброса. Однако к 30-м суткам эксперимента данная величина уже не отличалась от показателей интактной группы (табл. 1).

Таблица 1

Изменения линейной скорости кровотока по брюшному отделу аорты у крыс в условиях экспериментальной дислипидемии ($M \pm m$)

Этап эксперимента	ПС, см/с	СС, см/с
Интактные	$378,5 \pm 28,5$	$107,1 \pm 9,3$
Холестериновая дислипидемия		
20 суток	$312,6 \pm 17,1^*$	$112,2 \pm 20,4$
30 суток	$338 \pm 79,9$	$101,4 \pm 22,5$
Аллоксановая гипергликемия		
20 суток	$394,6 \pm 32,5$	$140,6 \pm 14,5^*$
30 суток	$391,8 \pm 36,1$	$146,3 \pm 19,1^*$
Аллоксан-холестериновая дислипидемия		
20 суток	$399,7 \pm 65,2$	$137,8 \pm 7,4^*$
30 суток	$403,7 \pm 75,7$	$149,8 \pm 9,5^*$

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с данными интактной группы.

При моделировании АГ к 20-м суткам эксперимента воспроизводилось повышение содержания ОХ в плазме на 186 %, ХсЛПВП – на 193 %, ТГ – на 138 %, глюкозы – в 3,5 раза по сравнению с интактными животными. К 30-м суткам эксперимента указанные изменения сохранялись. Еще на 37 % увеличился уровень ОХ, что составило 255 % от показателей группы интактных животных, содержание ХсЛПНП выросло в 1,5 раза, ИА был в 2,4 раза выше, чем в интактной группе. Кроме стойких изменений липидного спектра плазмы крови, данная модель характеризовалась гипергликемией и повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ). При этом на фоне аллоксанового диабета наблюдалось увеличение СС до 130 % при практически неизменной ПС (см. табл. 1).

При моделировании АХД на 20-е сутки содержание ОХ плазмы не менялось, но ХсЛПВП снизился на 25 %, ИА возрос в 2,5 раза. Уровень ХсЛПНП увеличился в 2,8 раза, глюкозы – в 7 раз. На 30-е сутки перечисленные изменения сохранялись, кроме того, содержание ТГ выросло на 346 % по сравнению с данными интактных животных. Таким образом, модель характеризовалась гиперлипидемией, гипертриглицеридемией, повышением ИА, гиперферментемией и гипергликемией. К 30-м суткам эксперимента регистрировалось повышение СС практически в 1,5 раза по сравнению с интактными животными, что могло быть связано с повышением сосудистого сопротивления либо с изменением реологических свойств крови, обусловленным гипергликемией. Значения ПС при этом достоверно не отличались от таковых в интактной группе.

В условиях нарушения метаболизма изменяются функции многих органов и систем. В первую очередь страдает эндотелий сосудов как ткань с высоким уровнем обмена.

Нарушается выработка вазоактивных веществ, что приводит к изменению реактивности гладкомышечных клеток и повышению скорости кровотока [3]. Известно, что дефицит инсулина вызывает нарушение утилизации тканями глюкозы и усиливает перекисное расщепление липидов и белков. Повышенный уровень глюкозы является причиной гликозилирования белков и накопления продуктов конечного гликозилирования, которые способствуют повышенному синтезу в эндотелии сосудов эндотелина-1, который является мощным вазоконстрикторным фактором, что, вероятно, и явилось причиной повышения средней скорости кровотока. Увеличение тонуса сосудов может быть также связано с увеличением активности протеинкиназы в эндотелии.

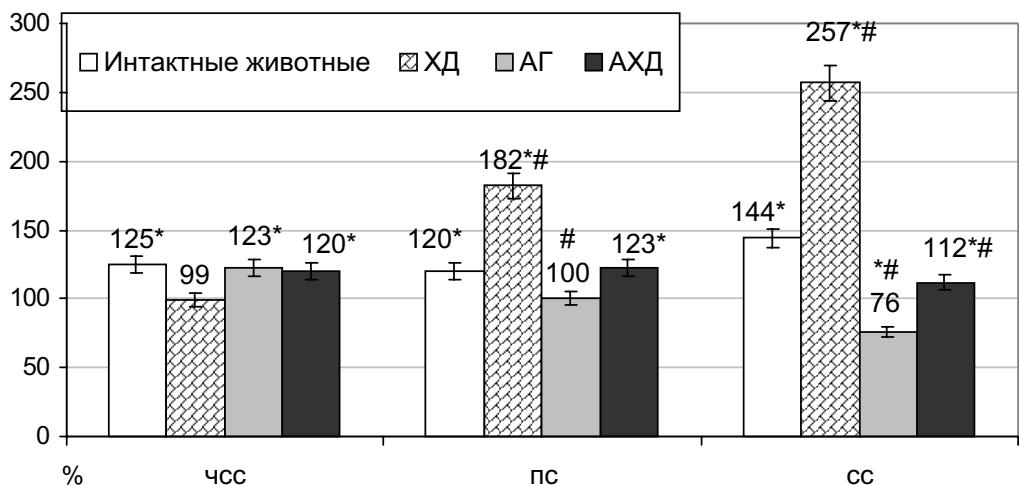
У интактных животных внутривенное введение допамина привело к повышению ПС на $20,0 \pm 2,3$ % и СС на $44,0 \pm 5,2$ % от исходного уровня. Частота сердечных сокращений (ЧСС) возросла на $38,0 \pm 5,6$ % (табл. 2). В условиях моделирования ХД введение допамина достоверно не изменило ЧСС, ПС возросла на $83,0 \pm 7,2$ %, СС – на $157,0 \pm 12,2$ % по сравнению с исходными данными, что на 33 и 78 % соответственно выше, чем у интактных животных (рис.). В группе животных с сочетанным нарушением липидного и углеводного обмена (АХД) введение допамина привело к увеличению ЧСС на $24,0 \pm 3,4$ % по сравнению с исходным значением. При этом, в отличие от интактных животных, в ответ на введение допамина наблюдалось не повышение, а, напротив, снижение средней скорости кровотока по брюшному отделу аорты на $27,0 \pm 4,5$ % от исходного уровня. ПС не менялась по сравнению с исходными показателями. Эти данные косвенно свидетельствуют о снижении сердечного выброса, возможно, на фоне поражения миокарда при сочетании гипергликемии с дислипидемией.

Таблица 2

Реакция линейной скорости кровотока по брюшному отделу аорты у крыс на введение допамина на фоне экспериментальной дислипидемии ($M \pm m$)

Экспериментальная группа	Исходные данные			После допамина		
	ЧСС	ПС, см/с	СС, см/с	ЧСС	ПС, см/с	СС, см/с
Интактные	360 ± 60	$345,3 \pm 23,1$	$93,6 \pm 7,2$	$500 \pm 53^*$	$415,4 \pm 26,6^*$	$134,1 \pm 15,4^*$
ХД	300 ± 57	$301,7 \pm 24,4$	$77,2 \pm 11,2$	$297 \pm 62\#$	$550,3 \pm 17,5^*\#$	$198 \pm 17,3^*\#$
АГ	375 ± 30	$391,8 \pm 36,1$	$146,3 \pm 19,1$	$450 \pm 43^*$	$480,4 \pm 39,7^*$	$164,2 \pm 2,4^*\#$
АХД	340 ± 28	$486,1 \pm 35,2$	$179,3 \pm 21,7\#$	$420 \pm 24^*$	$483,4 \pm 17,6\#$	$132 \pm 20,7^*\#$

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # – $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактной группы.



Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # — по сравнению с данными интактной группы.

Рис. Динамика показателей линейной скорости кровотока на фоне введения допамина (% от исходных значений)

Результаты исследований состояния миокарда в условиях так называемого метаболического синдрома у больных с сахарным диабетом свидетельствуют о снижении количества бета-адренорецепторов и их аффинности и развитии дефектов в образовании циклического аденоzinмонофосфата (ЦАМФ) в рецепторе с последующим снижением adrenergического влияния на миокард [1]. Кроме того, в этом случае увеличение накопления запасов внутриклеточного кальция, нарушение общей Ca-реактивности кардиомиоцитов, перегрузка митохондрий катионами кальция приводят к истощению клеточных запасов аденоzinтрифосфата (АТФ), сократительной недостаточности и, наконец, гибели клеток с развитием дисфункции миокарда [2–7].

На фоне АГ наблюдается сходная картина — повышение ЧСС на $20,0 \pm 2,3\%$ по сравнению с исходными данными, рост ПС

на $23,0 \pm 2,2\%$, так же как у интактных животных, а СС — на $12,0 \pm 1,1\%$. Данный показатель был ниже, чем у интактных животных, что, возможно, является признаком снижения сократительной способности миокарда, но это выражено в меньшей степени, чем при аллоксан-холестериновой дислипидемии.

Выводы. При нарушениях липидного и углеводного обмена изменяется реакция линейной скорости кровотока на воздействие адреномиметика. При холестериновой дислипидемии отмечается более выраженная сосудистая реакция (повышение пиковой скорости и средней скорости кровотока), а при аллоксан-холестериновой дислипидемии и аллоксановой гипергликемии — моделях сочетанных метаболических нарушений — на первый план выступает снижение сократительной способности миокарда.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александров А. А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца : неразгаданная тайна сульфаниламидов / А. А. Александров // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 2, № 10. — С. 3–7.
2. Александров А. А. Сахарный диабет : болезнь «взрывающихся бляшек» / А. А. Александров // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 10. — С. 17–25.
3. Зимин Ю. В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдром инсулинорезистентности) : необходимость строгого применения критериев диагностики / Ю. В. Зимин // Кардиология. — 1999. — № 8. — С. 37–41.

4. Климов А. Н. Причины и условия развития атеросклероза / А. Н. Климов // Превентивная кардиология / под ред. Г. И. Косицкого. — М., 1997. — С. 260–321.
5. Лабораторные метод исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.
6. Степанян З. В. Влияние норадреналина, дофамина и серотонина на локальный мозговой кровоток при гипокинезии [Электрон. ресурс] / З. В. Степанян. — Режим доступа : <http://www.nedug.ru/lib/lit/farm/02jun/farm84/farm.htm>. — Загл. с экрана.
7. Depressed Levels of Ca Cycling Proteins May Underlie Sarcoplasmic Reticulum Dysfunction in the Diabetic Heart / T. Netticadan, R. M. Temsah, A. Kent [et al.] // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 2133–2138.
8. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerosis Coronary Arteries / P. L. Ladmer, A. P. Selwyn, I. Shook [et al.] // New Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 315. — P. 1046–1051.

Поступила 07.12.2012.

УДК 615:616.153.915-098-008.9

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

И. В. Бойнова, М. А. Спирина, П. В. Зеленцов

Одним из актуальных вопросов современной медицины является проблема эндогенной интоксикации и способов ее коррекции. При эндотоксикозе в результате выраженных метаболических и гемодинамических нарушений развиваются гипоксия тканей и нарушение липидного обмена. Перспективным и безопасным направлением представляется использование для коррекции этих нарушений препаратов с антиоксидантной активностью.

Эндогенная интоксикация представляет собой состояние, связанное с избыточным накоплением в организме продуктов нормального или патологического обмена веществ или клеточного реагирования. Эндогенные токсические субстанции, обладая выраженной биологической активностью, приводят к значимым метаболическим и гемодинамическим нарушениям и, как следствие, к развитию тканевой гипоксии. Вопросы коррекции нарушений гомеостаза, возникающего при синдроме эндогенной интоксикации, до сегодняшнего дня остаются весьма важной проблемой медицины. Независимо от достигнутых успехов в изучении данной патологии летальность при эндотоксикозе остается высокой.

Гипоксия является пусковым звеном в активации реакций свободнорадикального

окисления в различных тканях и органах, в том числе в головном мозге, который вследствие особенностей строения и метаболизма наиболее чувствителен к кислородному голоданию. Известно также, что при нарушении количественных и качественных показателей липидов, возникающем при воздействии эндогенных токсических веществ, модифицируются функционально-системные реакции организма, которые во многом определяют характер течения патологического процесса.

Учитывая важность своевременной коррекции возникающих расстройств, перспективным представляется использование при данной патологии высокоэффективных лекарственных средств с наличием минимальных побочных эффектов, с одной стороны, и позволяющих воздействовать на различные

© Бойнова И. В., Спирина М. А., Зеленцов П. В., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1–2

патогенетические механизмы эндотоксикоза, в том числе регулировать нарушения липидного обмена, — с другой. Одним из таких препаратов является мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) — синтетический антигипоксант с антиоксидантными свойствами, обладающий ноотропным и стресс-протекторным эффектом, синтезированный в Институте биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН.

Целью исследования было изучение липидного обмена головного мозга при эндогенной интоксикации и возможностей его коррекции с помощью мексидола. В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных собаках обоего пола, разделенных методом случайной выборки на две равные группы (контрольную и опытную). Под общим обезболиванием им моделировали острый каловый перитонит по способу А. П. Власова (1991), в постоперационном периоде после санации брюшной полости проводили стандартную инфузционную и антибактериальную терапию.

Животным опытной группы в комплексную терапию включали внутривенные введения мексидола в виде 5% раствора из расчета 10 мг/кг массы тела. В контрольные сроки исследования — 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции — осуществлялись забор крови из внутренней яремной вены и биопсия ткани головного мозга. Исследовали выраженность эндогенной интоксикации, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность фосфолипазы A₂, супероксиддисмутазы, а также качественный и количественный состав липидов тканевых структур головного мозга. Применили макро- и микроскопические исследования.

Липиды из биоптатов головного мозга экстрагировали хлороформно-метанольной смесью. Нейтральные липиды разделяли на пластинах с тонким слоем силикагеля (ТОО «Хромтекс») в смеси растворителей гексан — диэтиловый эфир — уксусная кислота в соотношении 90 : 10 : 1. Фосфолипиды реагировали в системе растворителей хлороформ — метanol — ледяная уксусная кислота — вода (60 : 50 : 1 : 4) на пластинах. Количественное определение липидов производили непосредственно на хроматограммах, обработанных 5% фосфорно-молибденовой кислотой в этаноле с помощью денситометра «Model GS-670» с соответствующим программным обеспечением.

Содержание диеновых и триеновых конъюгатов в липидах оценивали спектрофотометрическим методом по наличию мак-

симумов поглощения при длине волны 232 и 275 нм. Спектрофотометрическим методом по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой определяли уровень малонового диальдегида (МДА). Активность фосфолипазы A₂ оценивали потенциометрическим методом в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCl-буфера (рН 8,0), 150 ммоль тритона X-100, 10 ммоль CaCl₂ и 1,2 ммоль фосфатидилхолина. Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики.

Показано, что моделирование острого перитонита приводило к развитию у животных тяжелого синдрома эндогенной интоксикации, что было зафиксировано нами по резкому увеличению содержания как гидрофильных, так и гидрофобных токсинов в плазме крови. Индекс токсичности плазмы крови возрастал на 158,18–336,36 % (р < 0,05) на 1–5-е сутки наблюдения. Отмечалось увеличение уровня молекул средней массы ($\lambda = 254$ нм и $\lambda = 280$ нм) по сравнению с нормой на 77,04–136,54 и 54,66–137,05 % (р < 0,05) соответственно. Общая и эффективная концентрация альбумина снижалась на 18,96–30,73 (р < 0,05) и 34,11–52,60 % (р < 0,05) соответственно. Резерв связывания альбумина был ниже исходных цифр на 21,21–50,00 % (р < 0,05).

Изучение процессов перекисного окисления липидов и активизации ферментов в ткани головного мозга при эндотоксикозе показало, что уже на 1–3-и сутки течения патологического процесса существенно возрастает уровень продуктов липоперекисления (уровни спонтанного и индуцированного МДА в ткани головного мозга увеличились соответственно на 28,14–188,33 и 21,35–72,99 % (р < 0,05)), активности фосфолипазы A₂ — на 92,31–117,95 % (р < 0,05). Было установлено и достоверное снижение активности супероксиддисмутазы на 31,90–59,05 % (р < 0,05).

При исследовании липидного спектра биомембран клеток головного мозга при эндогенной интоксикации было выявлено его существенное нарушение, что проявилось в увеличении уровней лизофосфатидов на 97,08–155,85 % (р < 0,05), свободных жирных кислот — на 12,34–70,43 % (р < 0,05), понижении содержания суммарных фосфолипидов на 12,55–20,72 % (р < 0,05), холестерола — на 12,00–26,40 % (р < 0,05), фосфатидилхолина — на 18,24–27,22 % (р < 0,05). Обнаруженные дислипидные явления в тканевых структурах головного мозга неоспоримо свидетельствуют о выраженных мембранодестабилизирующих процессах, развивающихся в органе при эн-

дотоксикозе, что, безусловно, является одним из важнейших патогенетических факторов токсического поражения центральной нервной системы.

Экспериментальным путем было установлено, что применение антиоксидантного препарата мексидола при остром перитоните способствует существенному снижению выраженности интоксикационного синдрома. Так, содержание токсических продуктов в плазме крови на фоне применения данного препарата достоверно уменьшалось относительно контроля с 1-х суток терапии и способствовало восстановлению эффективной концентрации альбумина уже на начальных этапах наблюдения. Индекс токсичности плазмы крови на фоне использования мексидола был достоверно ниже контрольных значений на 25,40–47,93 % ($p < 0,05$). Показано, что на фоне апробируемой терапии мексидолом содержание молекул средней массы достоверно уменьшалось относительно контрольной серии опытов на 19,38 и 17,43 % ($p < 0,05$) соответственно на 3-и и 5-е сутки динамического наблюдения.

Доказано, что на фоне включения в комплексную терапию мексидола интенсивность ПОЛ в ткани головного мозга достоверно уменьшалась уже после 1-го дня его применения. На 5-е сутки наблюдения уровень МДА в ткани головного мозга был больше исходных значений всего на 27,1 % ($p < 0,05$). Количество Fe-индцированного малонового диальдегида уже через сутки после оперативного вмешательства уменьшалось и к 5-м суткам было ниже по сравнению с контрольным на 40,1 % ($p < 0,05$). Активность фосфолипазы A_2 в тканевых структурах головного мозга на конечном этапе наблюдения была меньше контрольных цифр на 38 %.

Доказано, что применение мексидола при перitoneальном эндотоксикозе способствовало купированию прогрессирования дисметаболических явлений в тканях головного мозга. Так, содержаниеmono- и диацилглицеролов снижалось относительно их контрольных значений соответственно на 47,00 и 36,01 % ($p < 0,05$), а удельный вес эфиров холестерола возрастал на 57,20 % ($p < 0,05$) по сравнению с результатами контрольной группы опытов к концу терапии. Показатель свободных жирных кислот уменьшался относительно контрольного на 19,55–20,72 % ($p < 0,05$), но оставался выше исходного уровня на 25,26 % ($p < 0,05$) к концу периода динамического наблюдения. Уровень

суммарных фосфолипидов достоверно возрастал относительно контрольных данных и на конечном этапе течения патологического процесса был сопоставим с исходным показателем, а следовательно, не отличался от нормы.

Изучение качественного состава фосфолипидов показало, что содержание лизофосфолипидов в тканевых структурах мозга уменьшалось относительно результатов контрольной группы на 21,99 % ($p < 0,05$) к концу экспериментального исследования. Уровень фосфатидилхолина на фоне применения мексидола достоверно возрастал относительно аналогичного параметра контрольной серии на 20,46–25,41 % ($p < 0,05$). Причем на конечном этапе динамического наблюдения этот показатель был сопоставим с его первоначальным значением.

Мы выяснили, что восстановление качественных и количественных характеристик фосфолипидной матрицы мембран клеток головного мозга сопряжено со способностью мексидола снижать уровень эндогенных пероксидов и детергентных форм липидов, а также угнетать активность фосфолипазных систем. Отметим, что важнейшую роль в реализации и прогрессировании токсического поражения головного мозга при эндотоксикозе играют мембранодеструктивные процессы, выявленные по количественной и качественной модификации липидного спектра биомембран клеточных структур органа. Также экспериментально доказана сопряженность дислипидных явлений в ткани головного мозга с интенсификацией перекисного окисления липидов и увеличением энзимной активности фосфолипазы A_2 .

Итак, использование мексидола при эндогенной интоксикации, уменьшая проявление оксидативного стресса, модифицирует химический состав липидов клеточных структур головного мозга и существенно повышает емкость антиоксидантной защиты липидов биомембран, что лежит в основе восстановления структурного антиоксидантного эффекта. Это значительно увеличивает толерантность липидов головного мозга к патогенному действию токсических агентов и обоснованно позволяет рекомендовать применение антиоксидантного препарата мексидола при патологических процессах как соматического, так и хирургического профиля, сопровождающихся развитием эндотоксикоза и являющихся одной из сложных проблем в клинической практике.

Поступила 07.12.2012.

УДК 615.273.3+614.84

ВЛИЯНИЕ ДИКАРБАМИНА В ЛЕЧЕБНОМ РЕЖИМЕ ВВЕДЕНИЯ НА ГЕМОПОЭЗ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАДИОГЕННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ КОСТНОГО МОЗГА

С. А. Никишин, И. Я. Моисеева, Л. В. Ионичева,
Д. Д. Киселева

Изучено влияние дикарбамина на гемопоэз в условиях экспериментального радиогенного повреждения кроветворной ткани костного мозга. Установлен достаточно высокий уровень ее фармакологической защиты под воздействием испытуемого препарата.

Актуальной задачей фармакологии является разработка новых низкотоксичных гематомиелопротекторов, обладающих возможностью длительного применения, способных уменьшать повреждение клеток крови, стволовых мультипотентных клеток костного мозга и ускорять восстановление гемопоэза [1; 3], что существенно расширит возможности химио- и радиотерапии. С этой точки зрения для нас представляет научный интерес новый отечественный препарат дикарбамин (ОАО «ВалентаФарм», Россия, международное непатентованное наименование (МНН) – имидазолилэтанамидпентандиовой кислоты) [2].

Материалы и методы. Исследование проведено в лаборатории кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Пензенского государственного университета. Эксперименты были выполнены на 30 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг, которых содержали на стандартном пищевом рационе вивария со свободным доступом к воде. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETSN 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.), и были одобрены локальным этическим комитетом.

С учетом цели исследования были сформированы три группы животных. Группа 1 ($n = 10$) являлась интактной. Животные групп 2 ($n = 10$) и 3 ($n = 10$) подвергались

однократному воздействию ионизирующей радиации. Для моделирования лучевого повреждения проводилось облучение с помощью аппарата АГАТ-«С» разовой очаговой дозой 5 Гр, расстояние от источника ионизации до ионизируемой поверхности составляло 90 см, процентная доза равнялась 94 %, а максимальная доза облучения составила 5,31 Гр. Животным группы 3 вводили препарат дикарбамин производства ОАО «ВалентаФарм» внутрь в дозе 4 мг/кг через 1 ч и 24 ч после облучения.

Для исследования костного мозга проводили пункцию подвздошной кости под местным обезболиванием 2% раствором новокаина в объеме 2,0 мл при помощи асептической аспирации обезвоженными иглой Кассирского и шприцем до начала эксперимента на 3, 7, 10, 14, 21 и 28-е сутки. Из части полученного пунктата готовили мазки, другую разводили для подсчета миелокариоцитов и мегакариоцитов. Затем производили цитологический анализ мазков пункта.

Обработку результатов экспериментального исследования проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированных версий программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Россия, 1999) и BIOSTAT (S. A. Glantz, McGrawHill, перевод на русский язык – «Практика», 1998). Определялись основные статистические характеристики – среднее и стандартное квадратическое отклонение. Достоверность различий рассчитана с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты исследований. На 3-и сут-

© Никишин С. А., Моисеева И. Я., Ионичева Л. В.,
Киселева Д. Д., 2013

ки после радиоактивного воздействия и применения дикарбамина абсолютное количество миелокариоцитов в костном мозге сократилось с $16,01 \pm 2,96 \times 10^9/\text{л}$ до $10,00 \pm 1,25 \times 10^9/\text{л}$ ($p_1 < 0,05$) (таблица). В конце второй недели наблюдения 1 л кроветворной ткани содержал в среднем $20,40 \pm 3,82 \times 10^9$ миелокариоцитов и в завершение наблюдения статистически значимо не отли-

чался от значения показателя у интактных животных. Классической пострадиационной динамики с выраженным опустошением кроветворной ткани после лучевого повреждения отмечено не было. Абсолютное количество клеток-предшественниц в пробах в большинстве контрольных точек было статистически значимо выше, чем у животных контрольной группы.

Таблица

Пострадиационная динамика абсолютного количества клеток костного мозга кроликов при лечебном двукратном введении дикарбамина в дозе 4 мг/кг, М (sd)

Показатель	Сутки						
	3-и	5-е	7-е	10-е	14-е	21-е	28-е
1	2	3	4	5	6	7	8
Миело- кариоциты, $\times 10^9/\text{л}$	16,00 (3,41)	19,50 (3,41)	11,50 (4,83)	10,20 (2,34)	12,40 (2,80)	11,50 (2,19)	19,20 (2,76)
	1,70 (0,29)*	2,50 (0,34)*	2,00 (0,44)*	3,00 (0,43)*	4,50 (0,63)*	84,00 (12,63)*	26,00 (5,20)*
	10,00 (1,25)*#	9,70 (1,14)*#	3,00 (0,66)*#	2,80 (3,03)*	20,40 (3,82)*#	53,40 (4,74)*#	22,72 (5,23)
Мегакарио- циты, $\times 10^6/\text{л}$	133,77 (22,03)	200,00 (34,63)	120,00 (16,12)	102,00 (22,45)	150,00 (23,50)	115,00 (14,21)	174,00 (20,46)
	32,10 (5,88)*	25,00 (4,98)*	27,78 (4,80)*	35,00 (4,68)*	45,89 (6,18)*	842,36 (103,59)*	495,67 (64,90)*
	68,75 (8,12)*#	64,18 (11,16)*#	66,25 (13,99)*#	78,75 (12,80)*#	98,75 (21,70)*#	201,25 (41,94)*#	143,75 (14,35) #
Митоз, $\times 10^9/\text{л}$	0,112 (0,021)	0,098 (0,022)	0,115 (0,027)	0,112 (0,022)	0,112 (0,019)	0,115 (0,011)	0,154 (0,013)
	0,017 (0,011)*	0,025 (0,011)*	0,044 (0,009)*	0,060 (0,078)*	0,090 (0,01)	1,978 (0,443)*	0,390 (0,066)*
	0,060 (0,010)*#	0,058 (0,012)*#	0,039 (0,002)*	0,058 (0,002)*	0,265 (0,073)*#	0,481 (0,066)*#	0,273 (0,054)*#
Бластные клетки, $\times 10^9/\text{л}$	0,595 (0,021)	0,623 (0,018)	0,432 (0,013)	0,558 (0,075)	0,481 (0,040)	0,581 (0,067)	0,612 (0,080)
	0,120 (0,016)*	0,180 (0,015)*	0,150 (0,024)*	0,250 (0,067)*	0,385 (0,058)	6,640 (1,50)*	0,720 (0,111)
	0,486 (0,091)*#	0,290 (0,058)*#	0,153 (0,043)*	0,231 (0,11)*	0,745 (0,09)*#	2,306 (0,09)*#	0,869 (0,12)*#
Промиело- циты, $\times 10^9/\text{л}$	0,986 (0,182)	1,365 (0,103)	0,690 (0,184)	0,816 (0,155)	0,868 (0,147)	0,805 (0,171)	1,152 (0,130)
	0,124 (0,084)*	0,185 (0,053)*	0,193 (0,046)*	0,253 (0,089)*	0,367 (0,094)*	4,768 (0,540)*	0,239 (0,041)*
	0,661 (0,084)*#	0,571 (0,084)*#	0,191 (0,073)*	0,252 (0,14)*	1,277 (0,162)*#	4,708 (0,156)*	1,398 (0,133)*#
Миелоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,602 (0,098)	0,585 (0,096)	0,460 (0,085)	0,306 (0,087)	0,620 (0,095)	0,460 (0,068)	0,576 (0,091)

Окончание табл.

1	2	3	4	5	6	7	8
	<i>0,030 (0,045)*</i>	<i>0,081 (0,070)*</i>	<i>0,168 (0,097)*</i>	<i>0,211 (0,051)*</i>	<i>0,279 (0,059)*</i>	<i>2,996 (0,430)*</i>	<i>0,551 (0,105)</i>
	0,410 (0,047)*#	0,210 (0,041)*#	0,155 (0,067)*	0,132 (0,025)*#	0,780 (0,22)*#	2,511 (0,43)*#	0,853 (0,199)*
Метамиелоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,587 (0,091)	0,780 (0,059)	0,575 (0,108)	0,612 (0,127)	0,744 (0,121)	0,460 (0,071)	0,960 (0,091)
	<i>0,100 (0,016)*</i>	<i>0,159 (0,045)*</i>	<i>0,173 (0,027)*</i>	<i>0,232 (0,041)*</i>	<i>0,395 (0,049)*</i>	<i>2,389 (0,294)*</i>	<i>0,500 (0,067)*</i>
	0,380 (0,043)*#	0,299 (0,048)*#	0,154 (0,067)*	0,131 (0,112)*#	0,751 (0,210)*#	2,449 (0,32)*	0,833 (0,185)*
Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,999 (0,120)	1,560 (0,074)	0,920 (0,112)	0,714 (0,165)	0,868 (0,128)	0,920 (0,114)	1,536 (0,186)
	<i>0,090 (0,012)*</i>	<i>0,130 (0,034)*</i>	<i>0,109 (0,018)*</i>	<i>0,194 (0,028)*</i>	<i>0,231 (0,041)*</i>	<i>4,501 (0,720)*</i>	<i>0,753 (0,089)*</i>
	0,170 (0,056)*#	0,160 (0,046)	0,092 (0,18)*	0,053 (0,11)*#	1,295 (0,37)*#	4,366 (0,74)*	1,416 (0,358)*#
Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	1,419 (0,250)	2,535 (0,220)	1,380 (0,220)	1,428 (0,209)	1,488 (0,210)	1,495 (0,214)	2,304 (0,224)
	<i>0,190 (0,023)*</i>	<i>0,150 (0,034)</i>	<i>0,043 (0,006)*</i>	<i>0,094 (0,012)*</i>	<i>0,134 (0,024)*</i>	<i>2,380 (0,41)*</i>	<i>3,095 (0,540)*</i>
	0,454 (0,101)*#	0,965 (0,205)*#	0,131 (0,021)*#	0,085 (0,021)*	1,838 (0,330)*#	5,914 (0,970)*#	2,011 (0,390)*#
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,210 (0,021)	0,195 (0,045)	0,115 (0,028)	0,102 (0,018)	0	0,115 (0,023)	0,384 (0,048)
	<i>0,040 (0,005)*</i>	<i>0,038 (0,008)*</i>	<i>0,050 (0,009)*</i>	<i>0,065 (0,077)*</i>	<i>0,090 (0,011)</i>	<i>2,481 (0,660)*</i>	<i>0,520 (0,078)*</i>
	0,205 (0,047)*#	0,038 (0,001)*	0,048 (0,009)*	0,064 (0,036)*	0,699 (0,145)*#	0,821 (0,123)*#	0,263 (0,12)*#
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,746 (0,790)	4,290 (0,760)	2,415 (0,615)	2,346 (0,614)	2,976 (0,679)	2,530 (0,860)	4,224 (0,750)
	<i>0,470 (0,085)*</i>	<i>0,740 (0,078)*</i>	<i>0,537 (0,072)*</i>	<i>0,569 (0,102)*</i>	<i>1,220 (0,104)*</i>	<i>29,815 (3,070)*</i>	<i>9,553 (1,659)*</i>
	1,372 (0,310)*#	2,116 (0,321)*#	0,524 (0,128)*	0,583 (0,101)*	1,622 (0,480)*#	5,086 (1,760)*#	4,462 (0,820)*#

Примечание. Светлый шрифт — группа интактных животных; жирный шрифт — опытная группа (облучение с введением дикарбамина); различия статистически значимы относительно: * — $p_1 < 0,05$ интактной группы; # — $p_2 < 0,05$ — группы с облучением без лекарственной коррекции.

После воздействия ионизирующей радиации в первые две недели опыта у животных опытной группы отмечалось статистически значимое сокращение численности мегакариоцитов в 1 л в 2–3 раза. Она варьировалась в пределах $48,75 \pm 12,80 \times 10^6/\text{л}$ – $68,75 \pm 8,12 \times 10^6/\text{л}$ ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Во второй половине опыта (14-й, 21-й и 28-й день

после лучевого повреждения) наблюдалось восстановление мегакариоцитарного ростка с нормализацией показателя в конце опыта. В контрольной группе первоначальный двухнедельный дефицит мегакариоцитов был статистически значимо более глубоким ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$).

На фоне дикарбамина пострадиацион-

ное снижение митотической активности миелокариоцитов наблюдалось в течение первых двух недель опыта, когда значение показателя статистически значимо снижалось в 2–3 раза по сравнению с группой интактных животных. В дальнейшем интенсивность пролиферативных процессов возрастила, превышая таковую у животных контрольной и интактной групп ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). В контрольной группе отмечалось более длительное и более глубокое торможение митотической активности миелокариоцитов.

Абсолютное содержание бластных клеток в опытной группе статистически значимо сократилось в первой половине опыта от $0,59 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ до $0,29 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ на 5-е сутки наблюдения. На 14-й день пострадиационный дефицит был ликвидирован полностью, в пробах определялось $0,76 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ бластных клеточных форм ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). На 21-е сутки наблюдался подъем показателя до $2,30 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$, который, однако, не был столь выражен, как у животных опытной группы ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). В конце эксперимента абсолютное содержание бластных клеток у животных опытной группы статистически значимо не отличалось от такового в контрольной и интактной группах ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$).

Абсолютное количество костномозговых палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в опытной группе снижалось в первой половине опыта, составив на 10-е сутки $0,05 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ и $0,09 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ соответственно ($p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$). Затем следовали увеличение показателя на 21-е сутки и снижение на 28-е с нормализацией уровня сегментоядерных нейтрофилов ($p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,05$).

Абсолютное количество костномозговых промоноцитов и моноцитов на 5-е сутки после лучевого повреждения на фоне дикарбамина снизилось максимально, не отличалось от такового в группе контроля и равнялось $0,04 \pm 0,001 \times 10^9/\text{л}$ ($0,16 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ у группы интактных животных) ($p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$). Затем наблюдалось повышение показателя до $0,82 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ на 21-е сутки и его последующее снижение без нормализации в конце эксперимента. В контрольной группе обнаружились глубокая двухнедельная костномозговая промоно- и моноцитопения, выраженный abortивный подъем и повторное снижение в конце наблюдения без нормализации ($p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$).

В лимфоцитарном ряду в течение первой недели абсолютное количество клеток на 7-е сутки снизилось с $3,75 \pm 0,78 \times 10^9/\text{л}$ до $0,52 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ ($p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$). В дальнейшем происходило накопление клеток данной группы с умеренным подъемом на 21-е сутки ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$) и нормализацией показателя в конце наблюдения ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Дикарбамин обеспечивал достаточную защиту лимфоцитарного ростка костномозговой кроветворной ткани по сравнению с результатами контрольной серии.

Выводы. Дикарбамин обеспечивал достаточно высокий уровень фармакологической защиты кроветворной ткани после воздействия ионизирующей радиации, что выражалось в статистически значимом уменьшении продолжительности и глубины пострадиационного дефицита субпопуляций миелокариоцитов, устраниении феномена повторного падения абсолютных показателей миелокариоцитов, а также эффективной защите кроветворных предшественников в костном мозге.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Изучение гематопротекторной эффективности дикарбамина в условиях экспериментального пострадиационного костномозгового синдрома / И. Я. Моисеева, А. И. Зиновьев, С. А. Никишин, В. Е. Небольсин // Вопр. онкологии. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 81–84.
2. Механизмы протективного действия «Дикарбамина» в отношении системы крови при цитостатическом воздействии / В. Е. Небольсин, В. В. Жданов, Г. Н. Зюзьков [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 9. – С. 312–316.
3. Ярмоненко С. П. Радиобиология – ответы на запросы времени / С. П. Ярмоненко // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 8–14.

Поступила 07.12.2012.

УДК 615.27:616-008.9

ВЛИЯНИЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ АΝΤИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ НА СОЧЕТАННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**А. А. Усанова, Е. Н. Ивлиева, О. Е. Зауралов,
С. Е. Хоронеко**

На основании использования комплекса моделей дислипидемии в эксперименте показано, что применение производного никотиновой кислоты с лабораторным шифром ЛБК-149 или глютабианца (деанола ацеглумата) в большей степени позволяет ограничить развивающиеся проатерогенные сдвиги липидного спектра сыворотки крови и повысить антиоксидантную защиту в тканях миокарда и почек, чем при использовании препаратов сравнения ловастатина и пробукола.

В настоящее время несомненна высокая актуальность проблемы метаболического синдрома (МС), что обусловлено его большой распространенностью и негативным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Распространенность МС достигает 24 % у женщин и 23 % у мужчин, о чем свидетельствуют результаты крупного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) с участием 15 792 чел. без сахарного диабета, ишемической болезни сердца и инсульта в анамнезе [6].

Метаболический синдром включает изменения обмена, оказывающие синергическое действие на атерогенез, характеризующиеся гиперхолестеринемией, дислиппротеидемией, гипертриглицеридемией, инсулинрезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе. Кроме того, доказано, что МС негативно влияет не только на глобальный сердечно-сосудистый риск, но и на функцию почек, печени [3; 4; 5].

Универсальный способ коррекции всего комплекса патологических сдвигов гомеостаза при МС до сих пор не найден, поэтому считаем целесообразными попытки повлиять на сочетанные метаболические нарушения препаратами с антиоксидантным типом действия. В исследованиях мы использовали разработанные отечественными учеными гепатопротектор глютабианц (25 мг/кг/сут) (Скачилова С. Я., Радкевич Л. А., 1998) и синтетическое производное оксиникотиновой кислоты ЛБК-149 (25 мг/кг/сут) (Смирнов Л. Д., Кесарев О. Г., 1992) на моделях

дислипидемий у крыс. В качестве препарата сравнения были выбраны пробукол (20 мг/кг/сут) и ловастатин (2,3 мг/кг/сут).

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на 130 нелинейных крысах обоего пола массой 180–200 г. Для более наглядного воспроизведения метаболических нарушений, характерных для клинических ситуаций, рассматривали комплекс моделей дислипидемии. Модель № 1 – холестериновая дислипидемия (ХД), вызванная холестерином и витамином D₂. Животным ежедневно внутрь вводили масляные растворы холестерина в дозе 40 мг/кг и витамина D₂ в дозе 25 000 МЕ/кг в качестве прооксиданта в течение 20 суток по методике S. Y. K. Jowsufzai et al. (1976) в модификации М. В. Есина, С. Е. Хоронеко (2002). Модель № 2 – аллоксан-холестериновая дислипидемия (АХД) – индуцированное аллоксаном и холестерином нарушение углеводного и липидного обмена. Крысам однократно внутрибрюшинно вводили раствор аллоксана в дозе 135 мг/кг, а затем ежедневно внутрь – масляный раствор холестерина в дозе 40 мг/кг в течение 20 сут (Артемьева О. В., 2002).

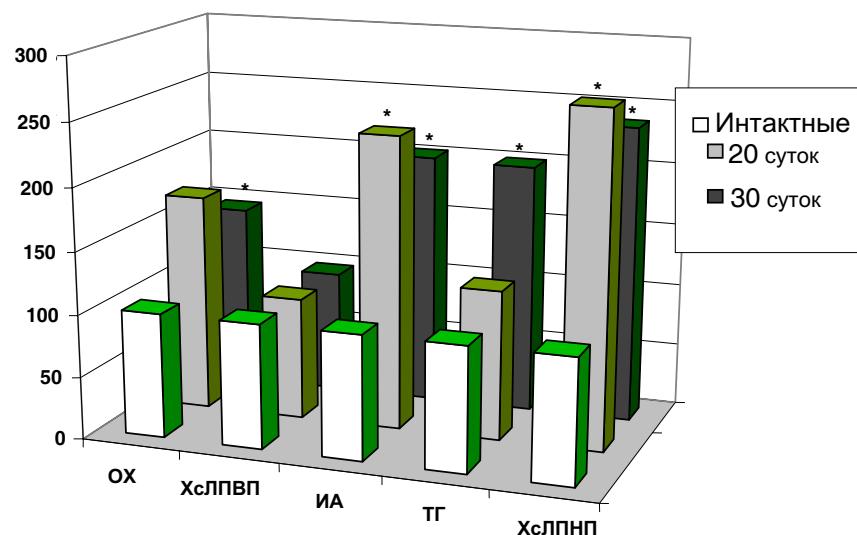
Проведены 13 серий опытов. В течение первых 20 суток у животных формировались метаболические нарушения, которые мы определяли как условно исходные. В дальнейшем крысы были разделены на группы и продолжали получать нагрузку холестерином или холестерином и витамином D₂ соответственно модели. Подопытные контроль-

© Усанова А. А., Ивлиева Е. Н., Зауралов О. Е.,
Хоронеко С. Е., 2013

ной серии не подвергались медикаментозному воздействию до конца эксперимента, остальным с 21-го по 30-й день вводились указанные препараты с антиоксидантным типом действия.

Результаты исследования и их обсуждение. ХД вызывала негативные сдвиги в липидном спектре плазмы крови животных, отражающие нарушения, характерные для дислипидемии типа IIa по классификации ВОЗ. Через 20 суток эти нарушения проявлялись в существенном повышении уровня

холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП) и увеличении индекса атерогенности (ИА). Через 30 суток у животных контрольной группы, помимо перечисленных проатерогенных изменений, наблюдалось повышение уровня триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) (рис. 1). Кроме того, наблюдались рост активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), снижение общей и эффективной концентрации альбумина, рост индекса токсичности плазмы.



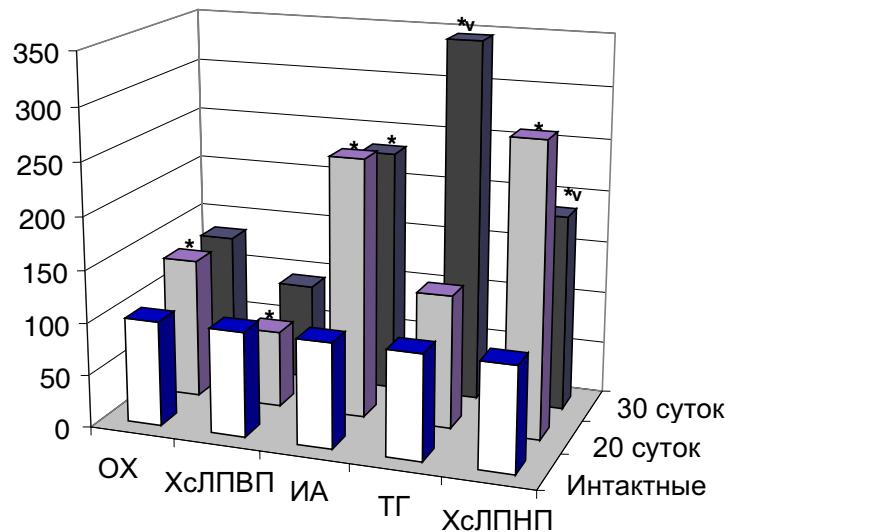
Примечание. * — достоверность различия по сравнению с данными интактной группы ($p < 0,05$).

Рис. 1. Липидный спектр плазмы крови крыс при моделировании холестериновой дислипидемии, % к данным интактной группы

Моделирование дислипидемии приводило к выраженному дисбалансу оксидантно-антиоксидантной системы: наблюдалась накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и истощение резерва липидов для перекисного окисления (РЛПО) в тканях внутренних органов. При этом, несмотря на значительное увеличение активности супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенатах всех исследованных органов, не был зафиксирован рост активности каталазы, а в почках и плазме крови уровень этого фермента снижался. Изменения ПОЛ в эритроцитах не наблюдалось. Гистологическое исследование внутренних органов крыс показало, что сформировавшиеся к 20-м суткам дистрофические изменения в миокарде в

дальнейшем не усиливались, тогда как изменения в почках и печени прогрессировали.

При моделировании сочетанных метаболических нарушений наблюдалась изменения липидного спектра, которые были нами условно отнесены к дислипидемии типа IIb. Через 20 суток эксперимента регистрировались увеличение содержания ХсЛПНП, снижение ХсЛПВП, повышение ИА и уровня глюкозы. Увеличение длительности опыта до 30 суток приводило к существенной гипертриглицеридемии, хотя в отношении остальных показателей липидного спектра отмечалась незначительная положительная динамика (рис. 2). Степень выраженности цитолитического синдрома к моменту окончания эксперимента нарастала.



Примечание. * — достоверность различия к данным интактной группы ($p < 0,05$).

Рис. 2. Липидный спектр плазмы крови крыс при моделировании аллоксан-холестериновой дислипидемии, % к данным интактной группы

Существенные нарушения метаболизма у крыс с АХД сопровождались отрицательной динамикой параметров ПОЛ, которые были более выражены по сравнению с моделью ХД. Во всех исследованных органах и эритроцитах ухудшилась собственная антиоксидантная защита: угнеталась активность катализы в эритроцитах и внутренних органах, активность СОД — в почках и печени. Глубокие нарушения гомеостаза имели морфологическую основу в виде более выраженных дистрофических изменений паренхиматозных органов крыс.

Таким образом, в нашем исследовании были использованы две экспериментальные модели, относительно точно воспроизводящие два типа наиболее атерогенных дислипидемий.

Многочисленные исследования атерогенеза выявили, что патологические изменения метаболизма липидов включают и накопление окисленных форм ЛПНП (гиперлипопероксидемия) вследствие нарушения регуляции оксидантно-антиоксидантной системы. Причем все стадии атеросклеротического процесса связаны со свободнорадикальной модификацией липопротеинов, и это требует соответствующей коррекции. Поэтому для исследования были выбраны вещества с антиоксидантным типом действия — глутатион и производное никотиновой кислоты ЛБК-149.

При изучении гепатопротекторных свойств глутатиона [1; 2] было выявлено положительное влияние препарата на показатели обмена липидов. В данной работе введение глутатиона в дозе 25 мг/кг (0,21 % от ЛД₅₀) перорально в течение последних 10 суток моделирования ХД оказывало значительное липидкорригирующее действие в виде увеличения фракции ХсЛПВП, снижения содержания ХсЛПНП и ИА до нормы. Препарат предотвращал повышение маркеров цитолиза в плазме крови.

Антиоксидантное влияние глутатиона на модели ХД проявлялось в виде предотвращения роста МДА в миокарде, почках и плазме крови, снижении уровня МДА в эритроцитах. При этом по сравнению с контролем наблюдалась и менее выраженная активация СОД в миокарде, печени и почках. Значительно возрастал резерв липидов для перекисного окисления (РЛПО) в плазме крови и эритроцитах. В печени наблюдался рост содержания МДА, но одновременно предотвращалось угнетение активности катализы.

Введение глутатиона животным с АХД оказывало менее выраженное, чем в условиях модели № 1, влияние на биохимические показатели плазмы крови. Повышалось содержание ХсЛПВП и снижался уровень ХсЛПНП, нормализовался ИА, но не предупреждались гипертриглицеридемия и гипер-

ферментемия. Глютабиант снижал выраженность гипергликемии. Кроме того, наблюдалось повышение активности каталазы в миокарде, печени и почках. Снижался уровень МДА в миокарде и печени. При этом применение глютабианта на фоне дислипидемии позволило предотвратить нарастание структурных изменений в сердце и почках.

При ежедневном пероральном введении производного никотиновой кислоты ЛБК-149 ($25 \text{ мг}/\text{кг} = 0,5 \% \text{ LD}_{50}$) на фоне моделирования ХД ограничивались проатерогенные нарушения липидного спектра плазмы крови, что проявлялось значительным повышением уровня ХсЛПВП и уменьшением ИА. Снижалось содержание ХсЛПНП. Можно предположить, что липидкорригирующий эффект соединения ЛБК-149 связан со способностью никотиновой кислоты снижать скорость синтеза атерогенных фракций липопротеидов. Также данное соединение, возможно, обладает свойством уменьшать разрушение ЛПВП. Соединение ЛБК-149 предупреждало рост маркеров цитолиза, корrigировало негативные изменения оксидантно-антиоксидантной системы при ХД в миокарде. При этом в печени наблюдалась активация окислительных процессов, повышался РЛПО, ограничивалась активность ПОЛ в почках и в плазме крови.

Введение соединения ЛБК-149 животным с АХД значительно уменьшало содержание ХсЛПНП, нормализовало ИА и уровень ТГ; повышало уровень ХсЛПВП. Кроме того, при применении данного соединения показатели гликемии снижались до уровня интактных животных, нормализовалась активность трансаминаз. Антиоксидантное действие соединения ЛБК-149 было сходным с его эффектом на модели ХД. В миокарде ограничивался рост МДА за счет роста активности СОД и каталазы. В печени отмечалось увеличение содержания МДА и активности СОД. В почках снижался МДА, возрастила СОД. Ограничивались структурные изменения сердца и почек: морфологическая картина соответствовала состоянию этих органов у животных на 20-е сутки эксперимента.

На основе многочисленных экспериментальных и клинических данных о том, что основой атерогенеза является нарушение липидного профиля плазмы крови, при моделировании дислипидемии в качестве препаратов сравнения были выбраны ловастатин из группы ингибиторов ГМГ-/Со-А-редуктазы, имеющих в настоящее время приоритет в клинике среди других гиполипидемических препаратов, и пробукол, который использо-

вался в наших экспериментах как средство, сочетающее антиоксидантный и липидкорригирующий эффекты. Ловастатин вводили ежедневно внутрь в 21–30-е сутки эксперимента в дозе 2,3 $\text{мг}/\text{кг}/\text{сут}$, рассчитанной для крыс с учетом межвидового переноса доз. Установлено, что введение препарата не приводило к нормализации показателей липидного спектра плазмы крови, за исключением ХсЛПНП, на обеих моделях метаболических нарушений у крыс. В условиях ХД и АХД наблюдался рост уровня ИА и ОХ. Кроме того, в условиях сочетанных метаболических нарушений ловастатин вызывал явное снижение уровня ХсЛПВП, но проявлялся гипотриглицеридемическое действие, не предотвращал рост активности АЛТ на обеих моделях.

Определенный антиоксидантный эффект ловастатина проявлялся на обеих моделях в сердце, почках, эритроцитах, плазме крови. Положительное влияние препарата на процессы ПОЛ выражалось повышением РЛПО, уменьшением содержания вторичных продуктов ПОЛ, активацией каталазы и СОД в миокарде на модели АХД. Однако одновременно наблюдалось торможение каталазной активности в эритроцитах, плазме, почках в условиях первой и второй модели. В гепатоцитах при ХД ловастатин усугублял дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной системе: не предупреждал угнетение защитных ферментов антиоксидантной защиты, вызывал явное повышение МДА и снижение РЛПО. На модели АХД в печени исследуемый препарат, наоборот, снижал уровень вторичных продуктов ПОЛ по сравнению с контрольными данными на 30-е сутки. Применение ловастатина не предотвращало структурные изменения во внутренних органах подопытных животных, а на модели № 1 степень дистрофических изменений в печени увеличивалась.

Введение пробукола в дозе 20 $\text{мг}/\text{кг}/\text{сут}$ перорально в течение 10 сут как на первой, так и на второй моделях не полностью корrigировало дисбаланс фракций липопротеидов: вызывало некоторое снижение уровня ХсЛПНП, но не предотвращало повышение ОХ и ИА. В условиях ХД при этом наблюдалось повышение содержания ХсЛПВП в сравнении с интактными животными. Пробукол предупреждал рост активности аминотрансфераз во всех сериях. У крыс с АХД препарат оказывал гипотриглицеридемическое и гипогликемическое действие. Пробукол ограничивал рост МДА в почках, частично предотвращал активацию СОД в печени по сравнению с контролем и снижал ее в

почках в условиях модели № 1. При АХД данный препарат предотвращал рост содержания МДА в миокарде, печени, почках; препятствовал снижению активности каталазы в эритроцитах и ткани печени, миокарда, но не влиял на ее активность в почках. Рост активности СОД в миокарде на фоне введения пробукола был менее выраженным, чем в контроле. Пробукол не повлиял на степень дистрофических изменений паренхиматоз-

ных органов крыс на обеих моделях дислипидемии.

Таким образом, в отличие от препаратов сравнения, ловастатина и пробукола, производное никотиновой кислоты ЛБК-149 и глютабиант в большей степени корректировали антиоксидантную защиту в ткани миокарда и почек, предотвращая рост маркеров цитолитического синдрома, индекса атерогенности и повышая уровень ХсЛПВП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Возможность коррекции липидного гомеостаза, нарушенного при сахарном диабете гипогликемическими средствами на основе 3-оксиридиана / Л. Д. Смирнов, О. Г. Кесарев [и др.] // III Российской национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 1996. — С. 208.
2. Радкевич Л. А. Пути фармакологической коррекции некоторых механизмов хронической патологии печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Радкевич. — Купавна, 1998. — 38 с.
3. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (6). — Прил. 6.
4. Ткаченко Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром : единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 92–96.
5. Association Between the Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in Chinese Adults / J. Chen, D. Gu, C. S. Chen, X. Wu // NDT. — 2007. — № 22 (4). — P. 1100–1106.
6. The Metabolic Syndrome and 11-year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. M. Mc Neill, W. D. Rosamond, C. J. Girman [et al.] // Diabetes Care. — 2005. — № 28. — P. 385–390.

Поступила 07.12.2012.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

А. А. Усанова, С. В. Тужилкина, Н. М. Зауралова,
Н. В. Малкина

Показано, что применение комбинации ловастатина с производными 3-оксипиридинина позволяет предупредить снижение вариабельности сердечного ритма и угнетение парасимпатической регуляции сердечной деятельности, наблюдающееся в условиях моделирования сочетанных нарушений углеводного и липидного обмена, даже через 10 сут после отмены гиполипидемической терапии.

Современные достижения медицины в изучении патогенеза метаболического синдрома открывают новые возможности в его профилактике и лечении. Однако недостаточно изученным остается влияние дислипидемии и гипергликемии на предикторы аритмогенной готовности миокарда, такие как снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР) и дисбаланс вегетативной регуляции.

Целью работы явились изучение некоторых показателей ВСР в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений (СМН) и оценка возможности профилактики и коррекции этих изменений.

Материалы и методы исследования. Моделирование СМН осуществлялось путем введения нелинейным белым крысам аллоксана в дозе 135 мг/кг внутрибрюшинно однократно и последующей ежедневной нагрузкой холестерином внутрижелудочно зондовым способом в дозе 40 мг/кг в течение 40 суток. Контрольную группу составили 10 животных, не получавших фармакологической коррекции. Животным 1-й группы ($n_1 = 10$) с 21-х по 30-е сутки эксперимента вводили ловастатин в дозе 40 мг/кг внутрижелудочно зондовым способом 1 раз в сутки. Во 2-й опытной группе ($n_2 = 10$) проводилось комбинированное введение ловастатина (40 мг/кг) и 3-оксипиридинина сукцинатом (3-ОПС) (мексидола) внутримышечно в дозе 5 мг/кг ежедневно 1 раз в сутки. В 3-й опытной серии крысам вводили ловастатин в вышеуказанной дозе и 3-оксипиридинина малат (3-ОПМ) (этоксидол) внутримышечно в дозе 5 мг/кг ежедневно 1 раз в сутки. Животные выводились из эксперимента на

41-е сутки, т. е. через 10 сут после отмены ловастатина или его комбинации с производным 3-оксипиридинина.

Динамику ВСР оценивали по следующим показателям: Mean — среднее значение всех RR-интервалов в выборке; SDNN — стандартное отклонение всех анализируемых RR-интервалов; SDSD — стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов; RMSSD — квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами; Mo — мода — значение RR-интервала в максимальном разряде гистограммы; AMo — амплитуда моды — процентное содержание кардиоинтервалов в максимальном разряде гистограммы по отношению ко всей выборке; ΔX — разница между максимальным и минимальным значениями RR-интервала в гистограмме; ИВР — индекс вегетативного равновесия, ИВР = AMo/ ΔX ; ИН — индекс напряжения, рассчитывается по формуле ИН = AMo/2(Mo · ΔX) [1]; ВПР — вегетативный показатель ритма, ВПР = 1/(Mo · ΔX).

По окончании эксперимента в сыворотке крови определяли содержание глюкозы, уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП), триглицеридов (ТГ), рассчитывали уровень холестерина липопротеидов низкой (ХсЛПНП) и очень низкой плотности (ХсЛПОНП).

Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Exel.

Результаты исследования и их обсуждение. Соответствие модели поставленной

© Усанова А. А., Тужилкина С. В., Зауралова Н. М.,
Малкина Н. В., 2013

цели подтверждалось формированием пратерогенных изменений липидного спектра плазмы крови уже к 30-м суткам опыта и их нарастанием к 40-м суткам: уровень ОХ повышался на 59 % ($p < 0,05$), ХсЛПНП — на 119 % ($p < 0,001$), ХсЛПВП снижался на 48 % ($p < 0,001$), ИА возрастал в 5,2 раза ($p < 0,001$). Воспроизведение СМН подтверждалось ростом содержания глюкозы в плазме крови в 3,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с показателями интактной группы.

На 30-е сутки моделирования СМН наблюдалось снижение результирующих показателей вариабельности сердечного ритма: SDNN — на 41 %, SDSD — на 21 %, RMSSD, высокочастотного компонента, коррелирующего с угрозой развития вероятности внезапной смерти, — на 19 %; об угнетении па-

симпатической активности свидетельствовало снижение ΔX на 13 %. К 40-м суткам SDNN составил 60 %; SDSD — 77 %, RMSSD — 90 % от соответствующих показателей интактной группы. Сохранялось угнетение парасимпатической активности — ΔX составлял 86 % от данных интактных животных. Но при этом, в отличие от предыдущего срока исследования, наблюдалась активация симпатической регуляции (рост АМо на 50 % от данных на 30-е сутки СМН), что привело к резкому изменению расчетных показателей, отражающих вегетативный баланс, и свидетельствовало о смешении вегетативного равновесия в симпатическую сторону: рост ИВР на 54 %, показателя адекватности процессов регуляции (ПАПР) — на 21 %, ИН — на 55 % по сравнению с показателями интактных животных (таблица).

Таблица

Динамика показателей вариабельности сердечного ритма в условиях сочетанных метаболических нарушений в эксперименте ($M \pm m$)

Показатель	Интактные	СМН 30 суток	СМН 40 суток			
		Ловастатин с 21-х по 30-е сутки	Контроль	Отмена ловастатина	Отмена ловастатина и З-ОПС	Отмена ловастатина и З-ОПМ
Mean, мс	166,0 ± 5,0	164,9 ± 10,5	143,1 ± 9,0*	184,6 ± 18,0#	174,4 ± 11,5#	180,3 ± 6,8#
RMSSD, мс	17,8 ± 0,5	18,8 ± 0,5	16,1 ± 0,2*	16,7 ± 0,8	19,42 ± 0,57#	23,6 ± 1,3*#^
SDNN, мс	3,42 ± 0,25	2,77 ± 0,16	2,04 ± 0,06*	2,40 ± 0,28*	3,3 ± 0,2#	4,3 ± 0,3*#^
ИВР	3,11 ± 0,30	3,85 ± 0,54	4,78 ± 0,23*	3,28 ± 0,25	2,43 ± 0,24#^	2,3 ± 0,2*#^
SDSD, мс	2,73 ± 0,18	2,31 ± 0,16	2,1 ± 0,1*	2,30 ± 0,14*	2,66 ± 0,20#	3,6 ± 0,2*#^
АМо, %	45,9 ± 1,7	38,93 ± 4,96	60,6 ± 2,9*	46,8 ± 5,5#	34,4 ± 4,2#	41,3 ± 3,0#
ΔX , мс	14,8 ± 0,7	12,0 ± 1,3*	12,8 ± 0,6*	12,3 ± 0,9*	15,4 ± 0,8#^	20,5 ± 1,0*#^
ИН, мс	9,0 ± 0,8	12,3 ± 1,4	14,05 ± 0,4*	14,0 ± 1,8*	7,4 ± 0,5#^	7,85 ± 1,01#^
ВПР, мс	0,47 ± 0,04	0,60 ± 0,07	0,485 ± 0,044	0,51 ± 0,09	0,392 ± 0,008#^	0,50 ± 0,12
Мода, мс	157,2 ± 3,7	165,7 ± 6,0	170,0 ± 7,7*	168,6 ± 7,7	166,2 ± 8,1	180,9 ± 7,4*
ПАПР	0,240 ± 0,017	0,24 ± 0,04	0,29 ± 0,01*	0,28 ± 0,02*	0,216 ± 0,034#	0,27 ± 0,03

Примечание. * — достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным интактной серии; # — к данным контрольной серии; ^ — к данным серии с отменой ловастатина.

Препаратором выбора для проведения гиполипидемической терапии у пациентов с сочетанием нарушения липидного обмена и сопутствующим сахарным диабетом являются статины. На следующем этапе работы

было изучено влияние курсового введения и последующей отмены ловастатина на динамику вариабельности сердечного ритма в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений. Препарат проявил вы-

раженный гиполипидемический эффект. При этом, в отличие от данных контроля на 30-е сутки СМН, не наблюдалось роста Mean по сравнению с данными интактных животных. Введение ловастатина позволило полностью предотвратить снижение величин RMSSD, SDNN и SDSD по сравнению с интактной группой. Однако дисбаланс вегетативной регуляции полностью не удалось восстановить: показатель ΔX , так же как и в контроле, сохранялся на более низком уровне, чем в интактной группе. Иными словами, не предотвращалось угнетение парасимпатической активности в регуляции сердечной деятельности. ВПР и ИН возрастали по сравнению с контролем.

Через 10 сут после отмены ловастатина на фоне угнетения гиполипидемического эффекта препарата величина ΔX сохранялась на прежнем низком уровне, составив 83 % от данных интактной группы. Показатель АМо сохранялся практически на уровне данных серии с введением ловастатина. ИН возрастал по сравнению с уровнем интактных животных на 54 %, ПАПР – на 17 %. Результатирующие показатели ВСР вновь снизились по сравнению с данными интактной группы: SDNN – на 30 %, SDSD – на 16 %. RMSSD снизился на 11 % по сравнению с данными предыдущего срока исследования на фоне курсового введения ловастатина.

Применение комбинации ловастатина с 3-оксипиридина сукцинатом позволило предотвратить снижение ВСР по сравнению с данными интактной группы. При этом показатели RMSSD, SDNN и SDSD были достоверно больше контрольных данных соответствующего срока наблюдения на 21, 62 и 27 % соответственно. Величина Mean, в отличие от контроля, не возрастала по сравнению с данными интактной группы и не отличалась от соответствующего показателя группы сравнения на фоне отмены ловастатина. Применение комбинации ловастатина и 3-оксипиридина сукцината позволило полностью предотвратить, по сравнению с данными интактной группы, снижение величины ΔX , наблюдающееся после отмены ловастатина. При этом показатель, отражающий активность парасимпатической нервной системы, достоверно возрастал по сравнению как с контролем (на 20 %), так и с данными группы с отменой ловастатина (на 25 %, $p < 0,05$). Мода, отражающая наиболее часто встречающиеся значения RR-интервала, которые соответствуют наиболее вероятному для данного периода времени уровню функционирования систем регуляции, не превышала данные интактной группы и группы сравнения.

О повышении активности парасимпатического компонента регуляции сердечного ритма свидетельствовало и снижение вегетативного показателя ритма (ВПР) на 19 % ($p < 0,05$) по сравнению с данными контроля и на 23 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой, где изучалась отмена ловастатина. В то же время величина АМо, отражающая активность симпатической регуляции сердечного ритма, так же как и в группе сравнения, была меньше показателя контроля на 43 % ($p < 0,05$). Индекс напряжения (ИН) регуляторных систем по сравнению с данными интактной группы не возрастал. Он был достоверно меньше и контрольных данных, и показателя на фоне отмены ловастатина на 47 % ($p < 0,05$), что свидетельствовало о сохранении баланса симпатической и парасимпатической регуляции.

Позитивная динамика показателей вариабельности сердечного ритма в группе животных, получавших комбинацию ловастатина и 3-оксипиридина сукцината, наблюдалась на фоне пролонгирования гиполипидемического эффекта ловастатина. Это проявилось увеличением уровня ХслПВП в 3 раза ($p < 0,001$), в отличие от серии с отменой ловастатина, используемого в виде монотерапии, а также снижением индекса атерогенности с $3,4 \pm 0,52$ до $0,89 \pm 0,06$ ($p < 0,001$). Применение комбинации ловастатина и 3-оксипиридиана малата (этоксидола) также позволило пролонгировать гиполипидемический эффект ловастатина после его отмены и обеспечить увеличение результатирующих показателей ВСР. Так, RMSSD был больше данных как серии сравнения (на 41 %), так и контроля (на 46 %), SDNN возрастал на 80 %, SDSD – на 56 %.

Следует отметить, что в основе сохранения ВСР в данной опытной серии находилось повышение активности парасимпатической нервной системы: ΔX возрастал на 67 % по сравнению с данными на фоне отмены ловастатина. ИВР, свидетельствующий о централизации управления сердечным ритмом, снижался на 31 % относительно данных группы сравнения. Уровень ВПР оставался неизменным. Учитывая, что его величина сохранялась на уровне интактной группы, можно предположить, что активность симпатического компонента регуляции также не менялась по сравнению с показателями интактных животных. Это подтвердилось тем, что величина АМо, отражающая мобилизующее влияние симпатического отдела нервной системы, не отличалась от данных серии сравнения. При этом показатель был меньше контрольных данных на 32 % и сохранялся на

уровне интактных животных. О нормализации вегетативного баланса свидетельствовали снижение ИН на 44 % по сравнению с данными серии с отменой ловастатина и сохранение его величины, а также величины ПАПР на уровне интактной группы. Мода, отражающая доминирующую функцию синусового узла, превышала показатели интактной группы на 15 %, что свидетельствовало о наличии ваготонии.

Выводы

1. На фоне сочетанных метаболических нарушений наблюдается снижение вариабельности сердечного ритма с увеличением активности симпатического компонента и угнетением активности парасимпатической регуляции.

2. Курсовое применение ловастатина в

условиях сочетания дислипидемии и гипергликемии предупреждает снижение результирующих показателей вариабельности сердечного ритма, но не предотвращает полностью угнетения активности парасимпатического компонента. При отмене ловастатина через 10 сут практически нивелируется его позитивное действие на вегетативную регуляцию сердечного ритма.

3. Применение комбинации ловастатина и производных 3-оксипиридинина позволяет предупредить снижение вариабельности сердечного ритма и угнетение парасимпатической нервной системы (3-оксипиридинина сукцинат) или повысить ее активность (3-оксипиридинина малат) после отмены гиполипидемического препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Михайлов В. М.** Вариабельность ритма сердца : опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. — Иваново, 2002. — 290 с.

Поступила 07.12.2012.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

И. А. Исаева, А. В. Балашов, Г. Н. Кабаева,
В. П. Балашов, Л. В. Кузьмичева, С. И. Чистяков,
Т. В. Курмышева

Показано, что производные фосфорилуксусной кислоты XC 3 587, XC 3 567 и XC 3 635 в дозах 10^{-5} моль/кг, в отличие от КАПАХ, проявляют выраженные антигипоксические свойства на модели гиперкапнической гипоксии у мышей. Эффективность XC 3 587, XC 3 567 и XC 3 635 в условиях данной экспериментальной патологии примерно равнозначна. Методом спектроскопии комбинационного рассеяния в опытах *in vitro* доказана способность вещества XC 3 635 в диапазоне концентраций 5,0–50,0 мкг/мл повышать содержание оксигемоглобина в эритроцитах периферической крови и увеличивать способность дезоксигемоглобина связывать кислород. Выявленные эффекты исследуемых веществ могут частично объяснять кардиопротекторные, нейропротекторные и стресспротекторные свойства производных фосфорилуксусной кислоты, продемонстрированные в ранее опубликованных работах.

Химические соединения, обладающие антигипоксическими свойствами, представляют важный резерв для создания потенциальных противоишемических и церебропротекторных средств. В связи с этим в программах доклинических исследований потенциальных представителей данных лекарственных групп тестирование веществ на способность пролонгировать выживаемость экспериментальных животных на различных моделях гипоксий занимает важное, часто ведущее место [9]. Интересный ряд химических соединений представляют собой производные фосфорилуксусной кислоты [7]. Согласно ранее полученным данным, некоторые из этих веществ проявляют кардиопротекторные [1], противоаритмические [10; 12] и стресспротекторные [6] свойства. Однако остается неясным, присутствует ли в их фармакодинамике антигипоксическая составляющая.

Целью исследования явилось изучение антигипоксических свойств наиболее эффективных представителей производных фосфорилуксусной кислоты.

Материалы и методы. Работа выполнена на 50 половозрелых мышах обоего пола массой 18–20 г и крови доноров (пять проб по четыре серии в трех повторностях). Антигипоксическая активность изучена на модели гиперкапнической гипоксии при помещении животных в сосуды объемом 200 мл; опреде-

ляли время «положения на бок». Исследовали четыре химических соединения — производных фосфорилуксусной кислоты под лабораторными шифрами КАПАХ, XC 3 587, XC 3 567 и XC 3 635. Вещества синтезированы в Казанском государственном технологическом университете кандидатом химических наук ведущим научным сотрудником Р. И. Тараковой и предоставлены нам автором. Фармакологическую активность всех соединений оценивали в дозах, соответствующих 10^{-5} моль/кг.

Для выявления некоторых аспектов влияния тестируемых производных фосфорилуксусной кислоты на процессы транспорта кислорода гемоглобином использовали метод спектроскопии комбинационного рассеяния (КР). Измерения проводили на рамановском спектрометре *in via* Basis фирмы «Renishaw» с короткофокусным высокосветосильным монохроматором (фокусное расстояние не более 250 мм) [4]. Для возбуждения рамановских спектров использовали лазер с длиной волн 532 нм и мощностью излучения 100 мВт. Регистратор данных — CCD-детектор ($1\ 024 \times 256$ пикселей) с решеткой 1 800 штр./мм. Оцифрованные спектры обработаны в программе WIRE 3.3. В контрольных опытах в мазок крови донора добавляли каплю 0,9% раствора хлорида натрия, а в опытных сериях — растворы

© Исаева И. А., Балашов А. В., Кабаева Г. Н., Балашов В. П.,
Кузьмичева Л. В., Чистяков С. И., Курмышева Т. В., 2013

ХС 3 635 в конечных концентрациях 5, 50 и 500 мкг/мл.

Для анализа конформации гемопорфирина и O_2 -связывающих свойств гемоглобина использовали определенные характерные полосы спектра КР: 1 355, 1 375, 1 548—1 552, 1 580—1 588 см⁻¹. Полосы 1 355 и 1 375 см⁻¹ опосредованы симметричными колебаниями пиррольных колец в молекулах дезоксигемоглобина и оксигемоглобина соответственно. Определяли соотношение интенсивностей $I_{1\ 375}/(I_{1\ 355} + I_{1\ 375})$, отражающее относительное количество оксигемоглобина в крови. Полосы 1 548—1 552 и 1 580—1 588 см⁻¹ связаны с колебанием метиновых мостиков между пирролами в молекулах гемоглобина с растянутым и деформированным гемопорфирином соответственно. Отношение интенсивностей $I_{1\ 355}/I_{1\ 550}$ свидетельствует об от-

носительной способности всего гемоглобина в пробе связывать O_2 , а соотношение $I_{1\ 375}/I_{1\ 580}$ — об относительной способности гемоглобина освобождать O_2 [3; 8].

Полученные данные обработаны с использованием *t*-теста Стьюдента [2].

Результаты. Результаты экспериментов на модели гиперкарнической гипоксии представлены в табл. 1. Нами выявлена различная эффективность исследуемых соединений в условиях данной экспериментальной патологии. КАПАХ не оказывал статистически достоверного влияния на регистрируемый показатель, тогда как ХС 3 587, ХС 3 567 и ХС 3 635 проявили заметные антигипоксические свойства. Выраженность фармакологического эффекта всех соединений была примерно одинакова и статистически однородна.

Таблица 1

Активность производных фосфорилуксусной кислоты на модели гиперкарнической гипоксии у мышей

Исследуемое соединение	Доза, мг/кг	Количество животных в опыте	Время «положения на бок», мин
Контроль		10	26,3 ± 1,74
КАПАХ	3,19	10	24,2 ± 0,95
ХС 3 587	3,60	10	32,4 ± 2,11*
ХС 3 567	2,89	10	32,8 ± 2,37*
ХС 3 635	4,30	10	33,1 ± 0,85*

Примечание. * — отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$.

Согласно ранее полученным нами данным, КАПАХ проявляет наименее выраженные противоишемические и противоаритмические свойства [10], тогда как высокая антигипоксическая активность трех других исследуемых соединений хорошо согласуется с их заметными кардиопротекторными [1], нейропротекторными [11] и стресспротекторными свойствами [5—6]. На основании полученных данных можно высказать предположение, что одним из аспектов фармакодинамики ХС 3 587, ХС 3 567 и ХС 3 635 является способность веществ повышать устойчивость органов и тканей животных к дефициту кислорода.

Механизм антигипоксической активности теоретически может быть объяснен влиянием веществ на различные звенья транспорта кислорода кровью, его проникновение че-

рез аэрогематический барьер и утилизацию на уровне тканей, а также повышением устойчивости периферических тканей к дефициту кислорода. В рамках нашего исследования мы изучили влияние производных фосфорилуксусной кислоты на характеристики гемоглобина периферической крови подопытных животных на примере ХС 3 635 в условиях *in vitro* методом КР. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как показали наши исследования, конечная концентрация ХС 3 635 уровня 5 мкг/мл не изменяет содержание оксигемоглобина в пробах, но является оптимальной для поддержания кинетики диссоциации кислорода. Так, способность дезоксигемоглобина присоединять кислород статистически достоверно увеличивается с 0,996 ± 0,076 до 1,070 ± 0,022. Напротив, способность оксигемогло-

бина освобождать O_2 несколько снижается. Последний факт, возможно, объясняется условиями проведения эксперимента. В тканях

при значительно более низких напряжениях кислорода его диссоциация от гемопорфирина, очевидно, будет совсем иной.

Таблица 2

Соотношение интенсивностей полос спектра комбинационного рассеяния

ХС 3635, мкг/мл	$I_{1375}/(I_{1355} + I_{1375})$, относительное количество оксигемоглобина	I_{1355}/I_{1550} , способность дезоксигемоглобина связывать кислород	I_{1375}/I_{1580} , способность оксигемоглобина освобождать кислород
Контроль	$0,613 \pm 0,032$	$0,996 \pm 0,076$	$0,650 \pm 0,095$
5	$0,622 \pm 0,050$	$1,070 \pm 0,022^*$	$0,592 \pm 0,017^*$
50	$0,590 \pm 0,046^*$	$1,060 \pm 0,086$	$0,579 \pm 0,024^*$
500	$0,582 \pm 0,016^*$	$1,011 \pm 0,028$	$0,603 \pm 0,013^*$

Примечание. * — отличия от контроля достоверны при $p < 0,05$.

Использование ХС 3 635 в более высоких дозах (50 и 500 мкг/мл) сопровождается уменьшением количества оксигемоглобина в опытных образцах эритроцитов, что, на наш взгляд, можно интерпретировать как токсический эффект испытуемого вещества. Данное предположение подтверждает отсутствие положительных изменений со стороны такого показателя, как I_{1355}/I_{1550} , который свидетельствует о степени сродства гемопорфирина дезоксигемоглобина к своему физиологическому лиганду.

Полученные нами данные с использованием метода спектроскопии комбинационного рассеяния согласуются с результатами О. Г. Луневой с соавторами [3], описавших уменьшение способности гемопорфирина в

дезоксиформе связывать кислород при ишемии и постишемической реперфузии. Предполагается, что конформация гемопорфирина в наибольшей степени меняется в мембранны-связанном дезоксигемоглобине в результате изменения вязкости мембранны и нарушения белок-липидных взаимодействий. Так как эффекты ХС 3 635 в дозах 50 и 500 мкг/мл заметно напоминают эффекты ишемии, описанные в работе [3], видимо, можно утверждать о негативном действии тестируемого соединения в высоких дозах. Эффекты ХС 3 635 в дозе 5 мкг/мл в некоторой степени могут служить объяснением антигипоксических свойств вещества в опытах на модели гиперкапнической гипоксии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Антиоксиданты и антигипоксанты в комплексном лечении нарушений сердечного ритма и проводимости / Н. П. Кулькова, М. И. Альмяшева, В. П. Балашов [и др.] // Общая реаниматология. — 2006. — Т. 2, № 4/1. — С. 108–110.
2. Закс Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. — М. : Статистика, 1976. — 598 с.
3. Изменение вязкости плазматической мембранны и конформации гемопорфирина гемоглобина эритроцитов при ишемии и реперфузии мозга крыс / О. Г. Лунева, Н. А. Браже, О. Е. Фадюкова [и др.] // Докл. акад. наук России. — Т. 405, № 6. — 2005. — С. 834–863.
4. Использование наночастиц для исследования конформаций примембранных гемоглобина / Г. В. Максимов, Н. А. Браже, А. И. Юсипович [и др.] // Биофизика. — 2011. — № 6. — С. 1099–1104.
5. Морфология слизистой оболочки желудка мышей при стрессе и терапии производным фосфорилуксусной кислоты / В. П. Балашов, А. А. Литюшкина, С. И. Чистяков [и др.] // Морфол. ведомости. — 2008. — № 1–2. — С. 16–19.
6. Новые подходы к медикаментозной коррекции стресс-индированных состояний / Г. В. Балашова, С. И. Чистяков, Р. И. Тарасова [и др.] // Казан. мед. журн. — 2007. — Т. 88, № 4. — С. 67–68.

7. Разработка путей синтеза и изучение фармакологической активности аналогов и производных лекарственного препарата фосеназид / Р. И. Тарасова, И. С. Яфарова, И. И. Семина, И. В. Заиконникова // Тезисы докладов Международной конференции по химии фосфора. — Таллин, 1989. — С. 39.
8. Роль цитоплазматических структур эритроцита в изменении сродства гемоглобина к кислороду / Н. Ю. Брызгалова, Н. А. Браже, А. И. Юсипович [и др.] // Биофизика. — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 44—447.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов (пред.), Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев [и др.]. — М. : Медицина, 2011. — 1582 с.
10. Синтез и фармакологические свойства фосфорилацетогидразонов и фосфарилацетогидразонов / Р. И. Тарасова, О. В. Воскресенская, И. И. Семина [и др.] // Хим.-фармацевт. журн. — 2002. — Т. 36, № 6. — С. 17—20.
11. Ультраструктурные изменения гиппокампа мышей при стрессе и действии веществ с ноотропными свойствами / В. П. Балашов, В. Н. Абрамов, А. В. Ховяков [и др.] // Морфол. ведомости. — 2008. — № 3—4. — С. 4—7.
12. Фармакологические свойства фосфорилацетогидрозидов при экспериментальной ишемии миокарда / В. П. Балашов, М. И. Альмяшева, Р. И. Тарасова [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. — 2007. — Т. 70, № 2. — С. 30—32.

Поступила 07.12.2012.

УДК 612.397.23:615.03

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДЛИННОЦЕПОЧЕЧНЫХ И КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. В. Вильдяева

Отражены патогенез ожоговой болезни, механизм развития «окислительного стресса». Изучена роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при прогнозировании тяжести течения и исхода заболевания, а также подбора препаратов для патогенетически обоснованной терапии. Показаны диагностическое значение изучения состава свободных жирных кислот и возможность использования определения содержания длинноцепочечных и короткоцепочечных свободных жирных кислот в оценке эффективности лечения больных.

Современная история терапии ожоговой травмы началась с пожаров в театре «Rialto» (Нью-Хейвен, Конн) в 1921 г. и ночном клубе «Coconut Grove» (Бостон, Массачусетс) в 1942 г. За прошедшие десятилетия медицина далеко продвинулась в понимании патологических процессов, происходящих не только в области ожоговой раны, но и во всем организме под воздействием температурного по-

вреждения тканей. Тем не менее спектр проблем, возникающих при лечении тяжелых ожогов, расширяется. Это вполне естественно, принимая в расчет углубление знаний в области патофизиологии ожоговой болезни, понимая комплексность повреждающего действия ожоговой травмы и стремление врачей свести к минимуму ее последствия, а также поиски методов быстрого и качественного

© Вильдяева М. В., 2013

восстановления не только кожного покрова, но и анатомо-физиологической целостности, адекватных защитных механизмов организма.

По официальным данным, в России более 500 тыс. чел. ежегодно получают ожоговую травму. Только за 2012 г. за медицинской помощью обратились более 600 тыс. чел. Рост индустриализации, социальной напряженности и военные конфликты являются причиной ежегодного увеличения числа ожоговых травм во всем мире.

Более глубокая разработка проблемы ожогов в целом, внедрение методов интенсивной терапии позволили снизить летальность при развитии ожогового шока, однако практически не повлияли на исход заболевания при формировании сепсиса и синдрома органных дисфункций. В последние годы было показано, что в основе развития любого критического состояния лежит нарушение баланса прооксидантных и антиоксидантных систем, получившее название окислительного стресса [2; 3].

Основными механизмами формирования свободнорадикального перекисного окисления при тяжелых ожогах являются расстройства общего кровообращения и микроциркуляции, гипоксия и эндогенная интоксикация, инфекция. В остром периоде ожоговой травмы на фоне повышенной сосудистой проницаемости и секвестрации плазмы в интерстициальное пространство формируются относительная и абсолютная гиповолемия, централизация кровообращения. Последняя имеет приспособительный характер, обеспечивая адекватный кровоток в приоритетных органах (мозг, сердце, легкие), но одновременно приводит к существенным нарушениям регионарного и периферического кровотока. Нарастающие нарушения микроциркуляции сопровождаются тканевой гипоксией, активацией анаэробного гликолиза, образованием активных форм кислорода (АФК), которые одновременно запускают процессы свободно-радикального окисления с последующим повреждением клеточных мембран и гибелю клетки. Подобные окислительные реакции идут с образованием токсических метаболитов, в том числе продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые в норме в достаточной степени нейтрализуются многокомпонентной антиоксидантной системой организма (АОС). Существенный вклад в формирование окислительного стресса вносит и микробный фактор. Массовый выброс в кровоток микробных липополисахаридов сопровождается активацией нейтрофилов и макрофагов, образованием активных форм кислорода, активацией ПОЛ [5].

Процессы ПОЛ протекают в организме постоянно. В нормальных условиях не менее 5 % всех переносимых по дыхательной цепи электронов идет на образование супероксида, перекиси водорода, гидроксильных радикалов. При стимуляции фагоцитов генерация токсических кислородсодержащих метаболитов резко возрастает.

Система нейтрофильного продуцирования оксидантов предназначена для локализации очага воспаления, однако чрезвычайно реакционные радикалы проникают в окружающие неповрежденные ткани и реагируют с фосфолипидами мембран, сульфогидрильными группами белков и т. д. Модификация мембранных переходов в стадию разрыхления, вызывая повышение проницаемости, а далее процесс приводит к полной ее деструкции и гибели клетки [4].

Таким образом, ПОЛ является одним из универсальных патогенетических механизмов мембрано-деструктивного действия. Интенсификация процессов ПОЛ происходит при различных заболеваниях. Однако известно, что механизм образования перекисей липидов реализуется не только в большой клетке, он участвует также в регуляции физиологических процессов. В частности, один из видов ПОЛ, циклооксигеназный, предназначен для биосинтеза простагландинов и тромбооксанов [1].

Одним из недостаточно исследованных компонентов в патогенезе ожоговой болезни до настоящего времени остается роль обмена липидов. Так как основным молекулярным компонентом, определяющим структурно-функциональное состояние биомембран клеток, являются липиды, определение закономерностей и диагностики сдвигов в обмене липидов может быть принято для прогноза заболевания и контроля эффективности лечения.

Наиболее информативным критерием расстройств тканевого липидного обмена при ожоговой болезни являются свободные жирные кислоты (СЖК). Очевидными причинами нарушения обмена липидов при ожоговой болезни являются активизация процессов ПОЛ, снижение антиоксидантного потенциала и активация фосфолипаз. Липидам отводится важная роль в процессе клеточной адаптации. Качественные и количественные изменения в липидном компоненте являются основой поддержания жидкостного состояния биомембран, благоприятного для функционирования белков. Перестройки в составе мембранных липидов и липопротеидов плазмы крови приводят к нарушению клеточных и органовых функций при различных заболеваниях [7; 8].

Важнейшими компонентами, определяющими физико-химическое состояние мембран, являются СЖК, которые входят в состав липидов или находятся в свободном состоянии. Жирным кислотам фосфолипидов свойственны структурные переходы, достаточно высокая скорость обновления как внутри одного класса, так и между классами липидов. Разнообразные жирные кислоты, участвуя в формировании гидрофобной зоны мембранны, в значительной степени определяют метаболическую активность и фазовое состояние, а следовательно, многие функциональные характеристики ион-транспортных систем. В ходе метаболизма фосфоинозитидов образуются физиологически активные продукты, в частности СЖК и 1,2-диацилглицерин.

СЖК являются полифункциональными соединениями в клетке. Они служат метаболическим резервом обмена жирных кислот между различными видами липидов, могут служить мощными модификаторами проницаемости биомембран. Известно, что нарушения обмена липидов определяют в значительной степени ход патологических процессов в поврежденных тканях. Усиление фосфолипазной активности, ПОЛ и нарушение фосфоинозитидного обмена при ожоговой болезни приводят к деструкции мембранны и нарушению транспорта ионов и, следовательно, метаболизма клетки.

Одним из механизмов генерализованной реакции на стресс является выброс катехоламинов, которые, активируя аденилатциклазу, усиливают липолиз в жировой ткани и выход в кровь большого количества свободных жирных кислот. Несмотря на слабую адренергическую иннервацию жировой ткани человека, локальное выделение в ней нор-

адреналина ведет к дополнительному выбросу СЖК из адипоцитов. Предполагается, что именно эти механизмы и определяют большое содержание в крови свободных жирных кислот в первые сутки ожоговой болезни. В зоне ишемии определяется значительное его увеличение из-за повышенного липолиза эндогенных фосфолипидов. Накопление СЖК в клетках связано со снижением их окисления в связи со слабой активностью окисительно-восстановительных ферментов в условиях уменьшения поглощения клетками кислорода.

Оценка исследования состава СЖК и эффективности лечения с использованием мексиданта основана на результатах лечения 198 больных ожоговой болезнью, находившихся на лечении в Республиканском ожоговом центре ГУЗ «Республиканская клиническая больница № 4» г. Саранска.

В процессе исследования пациенты были разделены на две группы. Группу сравнения составили 56 человек, которым проводили лечение по стандартной схеме. В основную группу вошли 57 больных, в комплексное лечение которых дополнительно включали инфузии 6 мл 5% раствора мексиданта внутривенно капельно в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. В исследование также были включены практически здоровые лица (38 человек), биохимические показатели крови которых сравнивались с таковыми у пациентов с ожоговой болезнью.

Результаты исследования состава СЖК показали, что при ожоговой болезни увеличивается содержание как насыщенных, так и ненасыщенных СЖК. На 2-е сутки после ожоговой травмы отмечено резкое увеличение их содержания в эритроцитах почти в три раза (рис. 1).

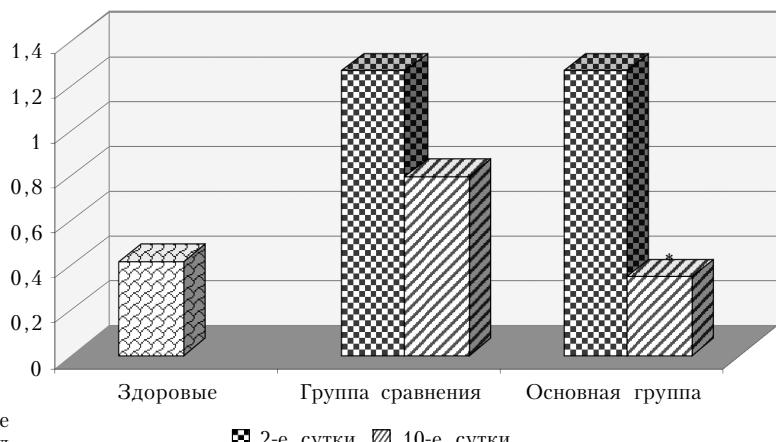


Рис. 1. Изменение содержания СЖК, мг/мл

На 10-е сутки ожоговой болезни содержание СЖК в группе сравнения достоверно снижалось на 37 %, но все же оставалось почти в два раза выше, чем у практически здоровых людей. В основной группе количество

СЖК на 10-е сутки достоверно снижалось в 3,6 раза (с $1,27 \pm 0,04$ до $0,35 \pm 0,04$ мг/мл), что в 2,3 раза ниже, чем в группе сравнения, и на 17 % ниже, чем у практически здоровых лиц (таблица).

Т а б л и ц а

**Изменение содержания свободных жирных кислот
при лечении ожоговой болезни с использованием мексиданта, мг/мл**

Исследуемые показатели	Клинические группы пациентов				
	Здоровые лица	Группа сравнения		Основная группа	
		2-е сутки	10-е сутки	2-е сутки	10-е сутки
Общее количество СЖК	$0,42 \pm 0,02$	$1,27 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$0,80 \pm 0,03$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$1,27 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$0,35 \pm 0,04$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Длинноцепочечные	$26,7 \pm 0,20$	$17,45 \pm 0,20$ $p < 0,001$	$20,90 \pm 0,30$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$18,02 \pm 0,30$ $p < 0,001$	$32,60 \pm 0,40$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Короткоцепочечные	$72,8 \pm 0,20$	$80,90 \pm 0,20$ $p < 0,001$	$78,09 \pm 0,30$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$80,54 \pm 0,30$ $p < 0,001$	$66,54 \pm 0,30$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

П р и м е ч а н и я. p — достоверность результатов относительно показателей здоровых лиц; p_1 — достоверность результатов относительно показателей на 2-е сутки; p_2 — достоверность результатов относительно группы сравнения.

Результаты исследования состава СЖК показали, что на вторые сутки ожоговой болезни в обеих группах уменьшалось содержание длинноцепочечных СЖК (ДЦ СЖК) на 35 %, а величина короткоцепочечных СЖК (КЦ СЖК) повышалась на 11 %. Это связано с тем, что в результате деструктивных процессов в клетках происходит разрушение и самих СЖК.

Подобные изменения были отмечены при ритмическом раздражении электрическим импульсом нервных стволов кальмара и седалищного нерва кролика. В работе В. Т. Николаева [6] показано, что при раздражении нервной ткани происходит увеличение содержания СЖК и нарушается поступление кальция в нервный проводник. При стимулировании нерва электрическим импульсом с высокой частотой происходит повышение доли КЦ СЖК, и с увеличением частоты раздражения их содержание возрастает.

К 10-м суткам в группе сравнения содержание ДЦ СЖК достоверно увеличивалось на 20 %, но все же оставалось ниже, чем у здоровых лиц, на 22 %. Содержание КЦ СЖК к

этому времени достоверно снижалось на 4 % (рис. 2).

В основной группе количество ДЦ СЖК к 10-м суткам достоверно увеличивалось на 81 %, что выше, чем у здоровых, на 22 %. Содержание КЦ СЖК на 10-е сутки достигало 66,54 мг/мл, что на 15 % ниже, чем в группе сравнения, и на 9 % меньше, чем у здоровых.

Таким образом, при ожоговой травме происходит разрушение клеток, нарушается целостность мембран, и это отражается в увеличении содержания СЖК. Так как КЦ СЖК представляют собой обломки ДЦ СЖК, то процесс повышения доли КЦ СЖК также свидетельствует о деструкции компонентов клеточных мембранных. При включении в комплекс лечебных мероприятий пациентам с ожоговой болезнью мексиданта выявлено, что благодаря его мембранопротекторным свойствам происходит уменьшение содержания СЖК при одновременном уменьшении доли короткоцепочечных и увеличении доли длинноцепочечных СЖК, что в итоге приводит к снижению активности цитолитических процессов.

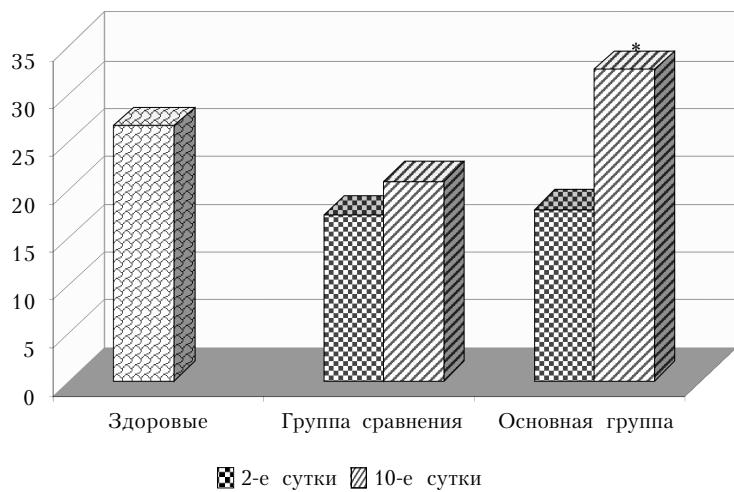


Рис. 2. Изменение содержания доли ДЦ СЖК в процессе лечения, мг/мл

Более интенсивные положительные сдвиги изменения состава СЖК у больных основной группы сопровождались благоприятными клиническими признаками, сниже-

нием уровня эндотоксикоза, повышением активности reparatивной регенерации, улучшением результатов аутодермопластики при глубоких ожогах и сокращением сроков лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абрамченко В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве / В. В. Абрамченко. — СПб. : ДЕАН, 2001. — 400 с.
2. Дубиева Н. З. Трансфузионное лечение ожогового шока / Н. З. Дубиева, З. З. Багдасарова // Анестезиология и реаниматология. — 2004. — № 2. — С. 73.
3. Зайчик А. Ш. Основы общей патологии : в 2 ч. Ч. 1 / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб. : Элби, 1999. — 624 с.
4. Логинов А. С. Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизмы развития хронического процесса в печени при ее патологии / А. С. Логинов, Б. Н. Матюшин // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 2006. — № 4. — С. 3–5.
5. Львовская Е. И. Нарушение процессов липидной пероксидации при термической травме и патогенетическое обоснование лечения антиоксидантами из плазмы крови : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. И. Львовская. — М., 1998. — 23 с.
6. Николаев В. Т. Изменение состава свободных жирных кислот в нервном волокне кролика при возбуждении : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Т. Николаев. — Саранск, 2005. — 19 с.
7. Тимушева Ю. Т. Роль структуры мембран в активации митохондриальных фосфолипаз / Ю. Т. Тимушева, О. А. Маренинова, О. Н. Вагина // Биол. мембранны. — 2006. — Т. 15, № 1. — С. 36–42.
8. Хафиззянова Р. Х. Состояние перекисного окисления липидов мозга крыс при введении неантихолинэстеразных фосфорогранических соединений фосфат-бензила и димефосфона / Р. Х. Хафиззянова // Фармация и фармакология : материалы Междунар. науч.-практ. конф. — Пермь, 2003. — С. 131.

Поступила 07.12.2012.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

УДК 616.12-008.331.1

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОДХОДОВ К АЛГОРИТМУ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Л. Н. Гончарова, А. Ю. Постнов, Л. К. Федоткина

Артериальная гипертония встречается у трети взрослого населения Российской Федерации. Разработанные стандарты диагностики и лечения не всегда позволяют достичь эффективного снижения артериального давления. Поэтому поиск новых маркеров оптимизации диагностики и лечения в настоящее время является крайне актуальной проблемой. Изучение генетических детерминант позволяет проводить индивидуальный подбор схем диагностики и лечения больных с артериальной гипертонией.

Несмотря на разработанные алгоритмы лечения артериальной гипертонии (АГ), эффективность от назначения антигипертензивной терапии остается на крайне низком уровне. По данным мониторинга артериальной гипертонии, проводимого в рамках федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», достижение оптимального уровня артериального давления составляет не более 30 %, а в Республике Мордовия — 13 %. В связи с этим остается актуальной проблема поиска новых маркеров, которые позволили бы предвидеть течение данного заболевания и характер возникновения осложнений.

Целью работы явилось изучение ген-геновых взаимодействий генов-кандидатов артериальной гипертонии: гена ангиотензинпревращающего фермента, гена ангиотензина II рецепторов 1-го типа и их ассоциации с основными гемодинамическими параметрами у больных АГ в Республике Мордовия.

Был обследован 291 пациент с первичной артериальной гипертонией 1–3-й степени, 1–2-й стадией по классификации МОГ (1999 г.)/ВНОК (2004 г.) с последующим

разделением на группы в зависимости от национальной и этнической принадлежности больных, проживающих на территории Республики Мордовия (мордва-эрзя $n = 110$, мордва-мокша $n = 51$, русские $n = 130$). Все группы больных были сопоставимы по основным характеристикам.

Эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате Aloka 5500 (Япония) секторным датчиком в диапазоне частот 1,5–3,0 МГц. Измерения проводились согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества. Реальное изображение структур сердца получали в М-модальном и В-режиме сканирования из парастернального доступа по длинной оси. Исследование выполнялось в утренние часы, натощак, после предварительного 15-минутного отдыха в положении исследуемого на левом боку и спине. Эхокардиографические параметры определяли по стандартной методике.

Молекулярно-генетические исследования выполняли в лаборатории молекулярной генетики Российского кардиологического научно-производственного комплекса

© Гончарова Л. Н., Постнов А. Ю., Федоткина Л. К., 2013

им. А. Л. Мясникова. Анализ полиморфных маркеров проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием соответствующих праймеров. Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции осуществляли при помощи электрофореза в полиакриламидном или агарозном геле. Статистическую обработку результатов производили с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа Statistica for Windows 6.0 (StatSoft). Для оценки достоверности различий полученных результатов при нормальном распределении использовали *t*-критерий Стьюдента и тест Манна — Уитни при асимметричном распределении. В качестве критерия согласия при проверке гипотез о распределениях качественных признаков в группах определялся критерий χ^2 . Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При изучении I/D-полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) у больных АГ, проживающих на территории Республики Мордовия, относительно принадлежности к национальности и полу выявлено достоверное преобладание носительства «благоприятного» генотипа DD гена ACE у мужчин-мокшан ($P_{II/ID} = 0,044$ и $P_{DD/DD} = 0,022$). Для гена ангиотензина II рецептора 1-го типа (AT₁RI) характерно более частое носительство «благоприятного» генотипа AA у больных АГ независимо от уровня артериального давления, национальной

принадлежности и пола обследованных ($p < 0,05$).

С учетом выявленных гендерных особенностей встречаемости генотипов у обследованных больных, проведен анализ ассоциаций гемодинамических и эхокардиографических (Эхо-КГ) параметров в зависимости от полиморфизма изученных генов, пола и национальной принадлежности больных. Анализируя уровни артериального давления (АД), Эхо-КГ, показатели, отражающие параметры гемодинамики у больных-эрзян, мы выяснили, что у лиц мужского пола с генотипом DD уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) достоверно выше по сравнению с носителями генотипов II и ID (табл. 1) и имеется зависимость САД ($r = 0,59$; $p = 0,040$) от полиморфизма гена ACE.

Среди женщин-эрзянок уровень САД у лиц с генотипом DD также выше, чем с генотипом II, но корреляционной зависимости данного показателя гемодинамики от полиморфизма гена ACE не выявлено ($r = 0,23$; $p = 0,059$). У мужчин-эрзян показатели КДР, МЖП, ЗСЛЖ и ММЛЖ при носительстве генотипа DD выше по сравнению с показателями при носительстве генотипов II и ID. У женщин данной этнической группы наибольшие значения имеют такие параметры, как ЛП, МЖП, ЗСЛЖ и ММЛЖ (табл. 1), и выявлена корреляционная связь размеров ЛП ($r = 0,58$; $p = 0,042$) и ММЛЖ ($r = 0,62$; $p = 0,026$) с полиморфизмом гена ACE при носительстве генотипа DD.

Таблица 1

Показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных-эрзян в зависимости от пола и полиморфизма гена ACE

Показатель	Мужчины			Женщины		
	II 1	ID 2	DD 3	II 4	ID 5	DD 6
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, число лет	$54,60 \pm 0,92$	$55,88 \pm 2,49$	$52,60 \pm 2,65$	$48,71 \pm 3,96$	$52,47 \pm 1,37$	$54,14 \pm 1,82$
САД, мм рт. ст.	$160,88 \pm 6,4$ $P_{1/3} = 0,018$	$175,00 \pm 3,3$ $P_{2/3} = 0,028$	$200,66 \pm 17,58$	$174,55 \pm 10,34$ $P_{4/6} = 0,039$	$180,63 \pm 4,06$	$186,21 \pm 6,91$
ДАД, мм рт. ст.	$103,50 \pm 1,4$ $P_{1/3} = 0,022$	$102,58 \pm 3,4$ $P_{2/3} = 0,020$	$117,50 \pm 9,28$	$101,57 \pm 4,69$	$107,71 \pm 2,35$	$107,17 \pm 1,32$
Ao, см	$3,10 \pm 0,11$	$3,06 \pm 0,11$	$3,30 \pm 0,20$	$3,02 \pm 0,04$	$2,93 \pm 0,07$	$2,88 \pm 0,43$
ЛП, см	$4,18 \pm 0,05$	$4,14 \pm 0,26$	$4,16 \pm 0,33$	$4,11 \pm 0,46$ $P_{4/6} = 0,038$	$4,22 \pm 0,15$	$4,28 \pm 0,21$

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
КДР, см	$5,65 \pm 0,95$ $P_{1/3} = 0,039$	$5,63 \pm 0,12$ $P_{2/3} = 0,036$	$5,91 \pm 0,30$	$5,17 \pm 0,34$ $P_{4/6} = 0,036$	$5,13 \pm 0,12$ $P_{5/6} = 0,028$	$5,46 \pm 0,46$
KCP, см	$4,10 \pm 1,00$	$4,09 \pm 0,20$	$4,05 \pm 0,15$	$4,00 \pm 0,40$	$3,97 \pm 0,10$	$4,03 \pm 0,34$
МЖП, см	$1,25 \pm 0,05$ $P_{1/3} = 0,041$	$1,28 \pm 0,09$ $P_{2/3} = 0,043$	$1,45 \pm 0,15$	$1,25 \pm 0,10$ $P_{4/6} = 0,041$	$1,21 \pm 0,03$ $P_{5/6} = 0,034$	$1,40 \pm 0,36$
ЗСЛЖ, см	$1,25 \pm 0,05$ $P_{1/3} = 0,035$	$1,30 \pm 0,10$	$1,37 \pm 0,05$	$1,17 \pm 0,08$ $P_{4/6} = 0,032$	$1,20 \pm 0,03$ $P_{5/6} = 0,038$	$1,32 \pm 0,10$
ФВ, %	$54,00 \pm 9,00$	$51,85 \pm 2,47$	$52,00 \pm 5,00$	$54,00 \pm 7,32$	$58,00 \pm 1,64$	$54,71 \pm 3,37$
ММЛЖ, г	$168,80 \pm 5,1$ $P_{1/3} = 0,034$	$170,78 \pm 3,22$ $P_{2/3} = 0,038$	$199,80 \pm 7,28$	$133,30 \pm 24,82$ $P_{4/6} = 0,020$	$156,23 \pm 8,49$ $P_{5/6} = 0,041$	$172,07 \pm 25,26$

Условные обозначения:

Ао — аорта; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; KCP — конечный систолический размер; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса.

У больных-мокшан, в частности у мужчин при носительстве генотипов DD и ID, отмечается более «молодой» средний возраст ($45,16 \pm 3,68$ и $46,00 \pm 4,76$ года) по сравнению с носителями генотипа II ($60,25 \pm 5,88$

года), что позволяет сделать предположение о тенденции к более ранней манифестации артериальной гипертонии у мужчин данной этнической группы, имеющих генотип DD (табл. 2).

Таблица 2

Показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных-мокшан в зависимости от пола и полиморфизма гена ACE

Показатель	Мужчины			Женщины		
	II 1	ID 2	DD 3	II 4	ID 5	DD 6
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, число лет	$60,25 \pm 5,88$	$46,00 \pm 4,76$ $P_{1/2} = 0,042$	$45,16 \pm 3,68$ $P_{1/3} = 0,040$	$49,28 \pm 2,54$	$50,65 \pm 2,56$	$51,16 \pm 2,7$
САД, мм рт. ст.	$157,50 \pm 1,5$	$159,00 \pm 3,8$	$160,83 \pm 5,54$	$153,85 \pm 18,78$	$155,73 \pm 5,32$	$155,83 \pm 10,11$
ДАД, мм рт. ст.	$95,00 \pm 1,40$	$100,00 \pm 2,3$	$97,00 \pm 3,21$	$95,71 \pm 9,22$	$96,84 \pm 2,38$	$94,66 \pm 6,25$
Ао, см	$2,00 \pm 1,89$	$2,03 \pm 1,34$	$2,06 \pm 0,17$	$2,05 \pm 0,10$	$2,07 \pm 0,06$	$2,14 \pm 0,20$
ЛП, см	$2,79 \pm 0,32$	$2,78 \pm 1,01$	$3,02 \pm 0,34$	$2,91 \pm 0,42$	$2,47 \pm 0,14$	$2,46 \pm 0,17$
КДР, см	$4,76 \pm 0,37$ $P_{1/3} = 0,039$	$5,10 \pm 0,32$	$5,15 \pm 0,45$	$4,58 \pm 0,23$ $P_{4/6} = 0,042$	$4,79 \pm 0,12$ $P_{5/6} = 0,044$	$5,88 \pm 0,21$
KCP, см	$2,90 \pm 0,40$	$2,91 \pm 0,45$	$2,98 \pm 0,32$	$2,64 \pm 0,33$	$2,56 \pm 0,18$	$2,58 \pm 0,18$
МЖП, см	$1,30 \pm 0,30$ $P_{1/3} = 0,041$	$1,38 \pm 0,23$	$1,50 \pm 0,16$	$1,34 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,06$	$1,33 \pm 0,12$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
ЗСЛЖ, см	$1,23 \pm 0,02$ $P_{1/3} = 0,044$	$1,32 \pm 0,11$	$1,34 \pm 0,19$	$1,30 \pm 0,08$	$1,22 \pm 0,03$	$1,32 \pm 0,13$
ФВ, %	$51,50 \pm 2,17$	$54,62 \pm 2,10$	$50,80 \pm 2,05$	$60,83 \pm 1,53$	$56,88 \pm 1,64$	$57,83 \pm 1,42$
ММЛЖ, г	$117,21 \pm 3,2$ $P_{1/3} = 0,018$	$142,14 \pm 2,8$ $P_{2/3} = 0,039$	$155,11 \pm 1,90$	$119,31 \pm 3,45$ $P_{4/6} = 0,012$	$121,26 \pm 2,90$ $P_{5/6} = 0,024$	$184,54 \pm 3,98$

Среди мужчин-мокшан — носителей генотипа DD — по сравнению с носителями генотипов II и ID более высокие показатели КДР, МЖП, ЗСЛЖ и ММЛЖ, выявлена взаимосвязь ММЛЖ с полиморфизмом гена ACE ($r = 0,69$; $p = 0,021$). У женщин-мокшанок с генотипом DD по сравнению с носителями генотипов ID и II получены самые высокие значения КДР и ММЛЖ с корреляционными значениями относительно полиморфизма гена ACE (КДР: $r = 0,61$; $p = 0,032$ и ММЛЖ: $r = 0,64$; $p = 0,028$). Вместе с тем значения КДР у мужчин данной этнической группы не выходили за пределы нормальных величин, а у женщин достоверно преобладали над показателями нормы (КДР = 5,88 см).

Выявлено, что у русских мужчин и женщин — носителей генотипа DD выше значения КДР и ММЛЖ по сравнению с носителями генотипов II и ID. Кроме того, существует корреляция показателей КДР с полиморфизмом гена ACE как у мужчин ($r = 0,57$; $p = 0,041$), так и у женщин ($r = 0,58$; $p = 0,043$) и ММЛЖ с полиморфизмом вышесказанного гена у женщин ($r = 0,63$; $p = 0,031$). Также у женщин данной национальности с генотипом DD по сравнению с носителями генотипов II и ID зафиксированы наибольшие значения показателей ЛП и ЗСЛЖ (табл. 3). В то же время показатели КДР и ЛП у обследованных русских женщин с АГ не превышали норму, в отличие от показателей КДР у мужчин той же национальности.

Таблица 3

Показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы больных русских в зависимости от пола и полиморфизма гена ACE

Показатель	Мужчины			Женщины		
	II 1	ID 2	DD 3	II 4	ID 5	DD 6
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, число лет	$50,73 \pm 2,59$	$46,85 \pm 4,19$	$46,55 \pm 3,86$	$55,85 \pm 3,02$	$49,29 \pm 2,11$	$48,03 \pm 2,69$
САД, мм рт. ст.	$167,89 \pm 1,9$	$170,34 \pm 2,4$	$166,50 \pm 2,78$	$179,00 \pm 17,44$	$171,14 \pm 5,28$	$175,85 \pm 5,25$
ДАД, мм рт. ст.	$93,56 \pm 6,72$	$96,32 \pm 7,02$	$95,33 \pm 9,61$	$95,33 \pm 9,61$	$99,14 \pm 2,85$	$99,00 \pm 2,53$
Ao, см	$3,02 \pm 0,45$	$3,10 \pm 0,32$	$3,09 \pm 0,28$	$3,01 \pm 0,11$	$3,06 \pm 0,17$	$3,05 \pm 0,26$
ЛП, см	$3,59 \pm 0,43$	$3,52 \pm 0,45$	$3,56 \pm 0,26$	$3,56 \pm 0,26$ $P_{4/6} = 0,041$	$3,62 \pm 0,24$	$3,71 \pm 0,15$
КДР, см	$5,23 \pm 0,32$ $P_{1/3} = 0,034$	$5,43 \pm 0,38$ $P_{2/3} = 0,044$	$5,81 \pm 0,21$	$5,06 \pm 0,37$ $P_{4/6} = 0,022$	$5,23 \pm 0,38$ $P_{5/6} = 0,040$	$5,38 \pm 0,20$
КСР, см	$3,82 \pm 0,34$	$3,82 \pm 0,17$	$3,88 \pm 0,35$	$3,88 \pm 0,35$	$3,67 \pm 0,25$	$3,78 \pm 0,20$
МЖП, см	$1,32 \pm 0,56$	$1,34 \pm 0,18$	$1,35 \pm 0,07$	$1,35 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,06$	$1,29 \pm 0,03$

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
ЗСЛЖ, см	$1,40 \pm 0,23$	$1,46 \pm 0,10$	$1,45 \pm 0,21$	$1,30 \pm 0,23$ $P_{4/6} = 0,044$	$1,24 \pm 0,03$ $P_{5/6} = 0,039$	$1,40 \pm 0,04$
ФВ, %	$55,02 \pm 4,02$	$55,56 \pm 3,16$	$54,40 \pm 2,64$	$54,40 \pm 2,64$	$57,75 \pm 3,21$	$55,00 \pm 2,71$
ММЛЖ, г	$173,58 \pm 8,9$ $P_{1/3} = 0,032$	$177,27 \pm 6,9$ $P_{2/3} = 0,038$	$190,86 \pm 3,97$	$130,19 \pm 9,97$ $P_{4/6} = 0,026$	$142,88 \pm 8,41$ $P_{5/6} = 0,034$	$160,49 \pm 5,16$

При изучении ассоциаций основных геоморфологических характеристик и полиморфизма гена ATIIIRI у больных-эрзян выявлено, что мужчины с генотипом CC имеют до-

стоверно меньший средний возраст и более высокие значения ЛП, КСР и ЗСЛЖ и уровня САД и ДАД, чем носители генотипов AA и AC (табл. 4).

Таблица 4

Показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных-эрзян в зависимости от пола и полиморфизма гена ATIIIRI

Показатель	Мужчины			Женщины		
	AA 1	AC 2	CC 3	AA 4	AC 5	CC 6
Возраст, число лет	$47,80 \pm 2,34$	$46,14 \pm 4,63$ $P_{2/3} = 0,030$	$35,00 \pm 3,23$ $P_{1/3} = 0,032$	$51,50 \pm 1,53$	$50,33 \pm 2,70$	$46,00 \pm 5,00$
САД, мм рт. ст.	$174,70 \pm 9,15$	$170,42 \pm 4,45$ $P_{2/3} = 0,032$	$191,00 \pm 5,8$ $P_{1/3} = 0,038$	$166,50 \pm 6,5$ $P_{4/6} = 0,034$	$170,72 \pm 8,09$	$179,71 \pm 5,4$
ДАД, мм рт. ст.	$102,58 \pm 4,23$	$107,42 \pm 4,77$	$112,00 \pm 3,5$ $P_{1/3} = 0,041$	$103,66 \pm 2,7$	$97,27 \pm 3,08$	$104,00 \pm 1,0$
АО, см	$3,20 \pm 0,17$	$3,30 \pm 0,20$	$3,30 \pm 0,45$	$3,03 \pm 0,07$	$3,01 \pm 0,08$	$3,10 \pm 0,78$
ЛП, см	$4,16 \pm 0,24$	$3,95 \pm 0,45$ $P_{2/3} = 0,031$	$4,89 \pm 0,23$ $P_{1/3} = 0,045$	$3,65 \pm 0,13$	$3,73 \pm 0,28$ $P_{5/6} = 0,032$	$5,80 \pm 0,45$ $P_{4/6} = 0,029$
КДР, см	$5,66 \pm 0,31$	$5,55 \pm 0,20$	$5,63 \pm 0,12$	$5,29 \pm 0,13$	$5,20 \pm 0,15$ $P_{5/6} = 0,030$	$6,70 \pm 0,56$ $P_{4/6} = 0,031$
КСР, см	$4,51 \pm 0,24$	$4,20 \pm 0,45$ $P_{2/3} = 0,040$	$5,03 \pm 0,42$ $P_{1/3} = 0,042$	$3,77 \pm 0,12$	$3,77 \pm 0,19$ $P_{5/6} = 0,032$	$5,30 \pm 0,12$ $P_{4/6} = 0,032$
МЖП, см	$1,38 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,67$	$1,30 \pm 0,26$	$1,21 \pm 0,04$	$1,25 \pm 0,06$	$1,30 \pm 0,04$
ЗСЛЖ, см	$1,27 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,32$ $P_{2/3} = 0,032$	$1,38 \pm 0,45$ $P_{1/3} = 0,042$	$1,22 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,02$
ФВ, %	$49,57 \pm 2,03$	$49,50 \pm 7,50$	$49,01 \pm 6,23$	$58,95 \pm 1,36$	$54,54 \pm 2,92$ $P_{5/6} = 0,020$	$41,00 \pm 5,23$ $P_{4/6} = 0,024$
ММЛЖ, г	$169,38 \pm 6,65$	$157,55 \pm 4,98$	$169,23 \pm 5,1$	$146,70 \pm 9,6$ $P_{4/6} = 0,029$	$146,84 \pm 4,25$ $P_{5/6} = 0,031$	$232,22 \pm 8,4$

Для женщин данной этнической группы — носителей генотипа CC характерны более выраженные значения САД, размеры ЛП, КДР, КСР, ММЛЖ и наименьшая ФВ, чем у

носителей генотипов AA и AC, причем определяется корреляционная зависимость показателей ЛП ($r = 0,51$; $p = 0,041$) от полиморфизма гена ATIIIRI.

Установлено, что мужчины-мокшане — носители генотипа CC гена ATIIIR1 имеют большие размеры ЛП, КДР, КСР и ММЛЖ по сравнению с носителями генотипов AA и AC; носители генотипов AC и CC имеют наименьший средний возраст по сравнению с носителями генотипа AA. У мужчин-мокшан выявлена корреляционная связь размеров КДР ($r = 0,58$; $p = 0,038$), КСР ($r = 0,53$; $p = 0,031$) и ММЛЖ ($r = 0,62$; $p = 0,022$). У женщин с генотипом CC выявлены наиболь-

шие значения показателей ЛП, КДР, КСР, ЗСЛЖ и ММЛЖ, наименьший средний возраст (табл. 5), а также корреляционные связи между полиморфизмом гена ATIIIR1 и показателями КДР ($r = 0,53$; $p = 0,039$) и КСР ($r = 0,58$; $p = 0,037$). Необходимо отметить, что, несмотря на выявленные ассоциации и корреляционные взаимоотношения, размеры ЛП, КСР, КДР и ММЛЖ у мужчин-мокшан и размеры ЛП, КСР и КДР у женщин-мокшанок не превышают норму.

Таблица 5

Показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных-мокшан в зависимости от пола и полиморфизма гена ATIIIR1

Показатель	Мужчины			Женщины		
	AA 1	AC 2	CC 3	AA 4	AC 5	CC 6
Возраст, число лет	$53,90 \pm 0,45$	$38,00 \pm 0,65$ $P_{1/2} = 0,033$	$33,00 \pm 0,34$ $P_{1/3} = 0,030$	$51,52 \pm 0,23$ $P_{4/6} = 0,036$	$48,76 \pm 0,56$	$42,00 \pm 0,32$
САД, мм рт. ст.	$145,00 \pm 4,9$	$146,25 \pm 4,9$	$152,14 \pm 4,61$	$156,44 \pm 4,24$	$162,57 \pm 4,68$	$165,00 \pm 2,7$
ДАД, мм рт. ст.	$93,42 \pm 2,51$	$92,50 \pm 3,50$	$90,00 \pm 2,89$	$95,53 \pm 2,43$	$100,35 \pm 2,22$	$100,00 \pm 2,9$
ЛП, см	$2,55 \pm 0,20$ $P_{1/3} = 0,045$	$2,45 \pm 0,09$ $P_{2/3} = 0,040$	$2,87 \pm 0,04$	$2,77 \pm 0,12$ $P_{4/6} = 0,044$	$2,79 \pm 0,53$	$2,89 \pm 0,56$
КДР, см	$4,62 \pm 0,34$ $P_{1/3} = 0,026$	$5,05 \pm 0,56$ $P_{2/3} = 0,038$	$5,27 \pm 0,16$	$4,72 \pm 0,09$ $P_{4/6} = 0,039$	$4,87 \pm 0,12$ $P_{5/6} = 0,040$	$5,10 \pm 0,42$
КСР, см	$2,79 \pm 0,31$ $P_{1/3} = 0,031$	$2,98 \pm 0,18$ $P_{2/3} = 0,036$	$3,26 \pm 0,17$	$2,60 \pm 0,11$ $P_{4/6} = 0,034$	$2,73 \pm 0,14$ $P_{5/6} = 0,039$	$3,12 \pm 0,23$
МЖП, см	$1,32 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,16$	$1,32 \pm 0,34$	$1,20 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,05$	$1,27 \pm 0,40$
ЗСЛЖ, см	$1,27 \pm 0,61$	$1,30 \pm 0,18$	$1,34 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,04$	$1,13 \pm 0,05$ $P_{5/4} = 0,044$	$1,14 \pm 0,51$ $P_{6/4} = 0,042$
ФВ, %	$57,34 \pm 1,89$	$56,25 \pm 2,39$	$54,55 \pm 1,77$	$59,50 \pm 1,16$	$58,87 \pm 1,07$	$55,65 \pm 1,89$
ММЛЖ, г	$70,65 \pm 2,32$ $P_{1/3} = 0,022$	$71,48 \pm 5,01$ $P_{2/3} = 0,026$	$150,08 \pm 3,90$	$111,49 \pm 2,95$ $P_{4/6} = 0,026$	$127,07 \pm 3,90$ $P_{5/6} = 0,038$	$145,87 \pm 4,8$

Как видно из табл. 6, у русских мужчин — носителей генотипа CC показатели САД, ДАД, КДР, КСР и ММЛЖ выше, чем у носителей генотипов AA и AC. Кроме того, у мужчин выявлена корреляционная связь уровня САД ($r = 0,59$; $p = 0,039$) и ММЛЖ ($r = 0,63$; $p = 0,031$) с полиморфизмом гена ATIIIR1. Русские женщины с генотипом CC имеют большие значения размеров ЛП, КДР, КСР и ММЛЖ и наименьший средний возраст. У женщин не выявлено корреляционной связи показателей структурно-функцио-

нального состояния сердечно-сосудистой системы с полиморфизмом гена ATIIIR1. Вместе с тем как у мужчин, так и у женщин — носителей «неблагоприятного» генотипа CC гена ATIIIR1 показатели Эхо-КГ увеличены, но не превышают норму. В данном случае у мужчин достоверно выявлена зависимость АГ от уровня САД. У русских женщин — носителей генотипа CC гена ATIIIR1 средний возраст составляет $34,0 \pm 0,8$ года (у носителей генотипов AA и AC — $52,48 \pm 0,41$ и $52,84 \pm 0,34$ года соответственно). При изу-

чении ассоциаций гемодинамических параметров и полиморфизма гена ATPIRI выявлено, что мужчины-мокша и эрзя, а также женщины-мокшанки и русские — носители генотипа CC имеют наименьший средний возраст по сравнению с носителями других

генотипов данного гена. Также отмечено, что у больных АГ с генотипом CC гена ATPIRI независимо от пола и национальной принадлежности более выраженные показатели АД и эхокардиографических значений.

Таблица 6

Показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных-русских в зависимости от пола и полиморфизма гена ATPIRI

Показатель	Мужчины			Женщины		
	AA 1	AC 2	CC 3	AA 4	AC 5	CC 6
Возраст, число лет	49,13 ± 0,34	48,37 ± 0,45	46,00 ± 0,56	52,48 ± 0,41 $P_{4/6} = 0,032$	52,84 ± 0,34 $P_{5/6} = 0,034$	34,00 ± 0,8
САД, мм рт. ст.	176,57 ± 8,0 $P_{1/3} = 0,028$	181,88 ± 3,4 $P_{2/3} = 0,039$	197,00 ± 5,72	166,15 ± 5,34	164,83 ± 3,56	167,50 ± 4,23
ДАД, мм рт. ст.	105,42 ± 4,2 $P_{1/3} = 0,039$	103,22 ± 5,0 $P_{2/3} = 0,036$	120,00 ± 3,89	98,17 ± 4,78	99,73 ± 4,12	90,00 ± 4,7
Ao, см	2,33 ± 0,57	2,25 ± 0,25	2,30 ± 0,45	2,64 ± 0,56	3,06 ± 0,67 $P_{5/4} = 0,031$	3,12 ± 0,54 $P_{6/4} = 0,030$
ЛП, см	3,60 ± 0,45	3,55 ± 0,32	3,65 ± 0,12	3,39 ± 0,16	3,72 ± 0,17 $P_{5/4} = 0,039$	3,78 ± 0,43 $P_{6/4} = 0,041$
КДР, см	5,31 ± 0,17 $P_{1/3} = 0,039$	5,36 ± 0,33 $P_{2/3} = 0,041$	5,52 ± 0,54	5,18 ± 0,32 $P_{4/6} = 0,041$	5,17 ± 0,43 $P_{5/6} = 0,040$	5,30 ± 0,65
КСР, см	3,18 ± 0,17 $P_{1/3} = 0,032$	3,26 ± 0,32	3,34 ± 0,19	3,54 ± 0,23	3,75 ± 0,56 $P_{5/4} = 0,037$	3,73 ± 0,59 $P_{6/4} = 0,036$
МЖП, см	1,33 ± 0,06	1,40 ± 0,06	1,39 ± 0,04	1,25 ± 0,05	1,25 ± 0,06	1,31 ± 0,05
ЗСЛЖ, см	1,29 ± 0,06	1,36 ± 0,01	1,36 ± 0,07	1,20 ± 0,08	1,23 ± 0,05	1,26 ± 0,06
ФВ, %	51,57 ± 1,88	57,66 ± 1,20	56,43 ± 1,45	55,41 ± 1,65	56,72 ± 2,01	58,56 ± 1,6
ММЛЖ, г	150,35 ± 4,3 $P_{1/3} = 0,021$	162,01 ± 3,9 $P_{2/3} = 0,039$	178,06 ± 3,65	136,71 ± 4,56 $P_{4/6} = 0,031$	140,82 ± 2,7 $P_{5/6} = 0,042$	152,6 ± 4,2

Таким образом, выявленные ассоциации носительства неблагоприятных генотипов с основными гемодинамическими параметрами в большинстве случаев не нашли достоверного подтверждения при анализе корреляционных связей и вычислении отношения шансов. Поэтому более ценным критерием является оценка гемодинамических параметров при анализе сочетаний неблагоприятных генотипов ренин-ангиотензиновой системы. При сочетании носительства двух «неблагоприятных» генотипов генов ренин-ангиотензиновой системы у больных выявлено, что средний возраст составляет $35,7 \pm 2,9$ года, размер левого предсердия — $5,8 \pm 0,3$ см, КСР и КДР — $5,3 \pm 1,2$ см и $6,7 \pm 0,4$ см соответ-

ственно. Увеличение размеров левого желудочка сопровождается увеличением ММЛЖ до $232,2 \pm 4,7$ г и снижением ФВ до $41,0 \pm 3,8\%$. Все это указывает на развитие хронической сердечной недостаточности у данной категории больных в более молодом возрасте, чем у больных — носителей других генотипов данных генов, и позволяет изменить схему назначения антигипертензивных препаратов: у больных — носителей сочетания двух «неблагоприятных» генотипов гена ACE и гена ATPIRI назначение комбинированной антигипертензивной терапии начинать с первой стадии и первой степени артериальной гипертонии, где ранее рекомендовалось использование монотерапии.

Поступила 07.12.2012.

УДК 612.014.24:591.151:616.1(470.345)

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА-3 У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ

**Т. А. Дегаева, О. Г. Радайкина, А. А. Усанова,
Л. Н. Гончарова, В. Н. Антипова, И. Х. Фазлова,
Н. Н. Гуранова**

В работе проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена NOS3 у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории Республики Мордовия. Выявлено распределение генотипов гена NOS3 у здоровых лиц, больных артериальной гипертензией, и лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа. Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 ассоциирован с артериальной гипертензией у больных, проживающих на территории РМ.

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой самую частую хроническую патологию, с которой приходится иметь дело врачам любой специальности. Гетерогенность этиологии и механизмов формирования высоких цифр АД в настоящее время общепринята клиницистами-кардиологами [1].

Сахарный диабет (СД) II типа как сопутствующее заболевание часто встречается у больных артериальной гипертензией, значительно увеличивая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [2]. Повышенное внимание к этому заболеванию связано с тем, что эксперты предсказывают значительный рост числа больных СД во всем мире — с 250 млн в 2007 г. до 380 млн в 2025 г. В этой ситуации правильный выбор антигипертензивной терапии, а также учет других факторов, определяющих прогноз больных АГ и СД II типа, становится особенно важен.

Неблагоприятный прогноз у больных СД II типа определяется главным образом развитием макро- и микрососудистых осложнений. Сахарный диабет является самой частой причиной слепоты у взрослых, а среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, это заболевание встречается в 30 % случаев.

Наряду с другими факторами, в развитии осложнений СД огромное значение при-

дается повышенному АД, распространенность которого у больных СД II типа выше, чем в общей популяции (более чем в половине всех случаев). Наличие АГ значительно увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при СД II типа. Однако и у больных АГ вероятность заболеть СД II типа существенно выше. К отличительным признакам, характеризующим течение АГ у больных СД II типа, можно отнести более частое выявление увеличения пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД), что в последние годы неизменно ассоциируется с более высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений. АГ является дополнительным фактором риска. Основной причиной смерти больных СД II типа является инфаркт миокарда (ИМ).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются многофакторными, они развиваются под влиянием средовых и генетических факторов риска. Среди них ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), LDLR, APOB, APOE, LPL, CEPT, SREBP [3]. Это гены метаболизма липидов, ренин-ангиотензиновой системы, калликреин-кининового пути и другие [4]. Многие из этих генов локализованы и секвенированы. Принимая во внимание высокий уровень заболеваемости артериальной гипертензией и сахарным диабетом и

© Дегаева Т. А., Радайкина О. Г., Усанова А. А., Гончарова Л. Н.,
Антипова В. Н., Фазлова И. Х., Гуранова Н. Н., 2013

обусловленный ими уровень смертности, нельзя не признать актуальность этих исследований и для населения нашей республики.

Целью данной **работы** является молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена NOS3 в популяциях людей, проживающих на территории Республики Мордовия.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи.

1. Изучить распространенность полиморфизма гена NOS3 у здоровых лиц, проживающих на территории Республики Мордовия.

2. Изучить распространенность полиморфизма гена NOS3 у больных артериальной гипертонией, проживающих на территории Республики Мордовия.

3. Изучить распространенность полиморфизма гена NOS3 у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом II типа, проживающих на территории Республики Мордовия.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 80 образцов ДНК, которые были получены с использованием набора «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» из цельной венозной крови человека. Выборки больных с АГ и СД (14 мужчин и 46 женщин в возрасте от 22 до 77 лет), а также группа потенциально здоровых людей (20 человек в

возрасте от 20 до 77 лет, из них 5 мужчин и 15 женщин) формировались на базе кардиологического и ревматологического отделений ГУЗ «Мордовская республиканская клиническая больница». В исследование были включены больные, не являющиеся родственниками.

Диагноз устанавливался на основании критерии экспертов ВОЗ. В целом обследование включало сбор жалоб и анализ анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, общий и биохимический анализ крови (липидный спектр, гликемический профиль), проведение эхокардиографического и доплеровского исследования, консультации невролога и окулиста.

Кровь у больных забирали натощак из локтевой вены по 5 мл. В качестве антикоагулянта использовался 3,8% цитрат натрия.

Методы исследования: выделение образцов ДНК из крови с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс»; проведение ПЦР с использованием комплекта реагентов для амплификации «SNP-экспресс»; электрофорез ДНК в агарозном геле; обработка результатов анализа электрофореза; статистическая обработка результатов.

Результаты исследования. Были получены электрофорограммы, демонстрирующие распределение фрагментов ДНК с разной относительной молекулярной массой (рис. 1).

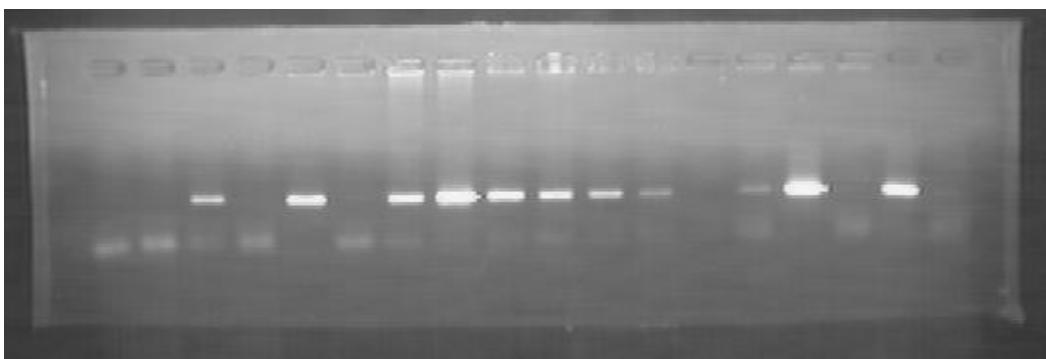


Рис. 1. Электрофорограммы ядерной ДНК, полученной в результате ПЦР-анализа

Проанализированы параметры полиморфизма гена NOS3 (частоты генотипов, аллелей, гетерозиготность). Проведен анализ ассоциации полиморфного маркера этого гена с артериальной гипертонией. В данном исследовании в популяции людей, проживающих на территории Республики Мордовия, проана-

лизированы параметры полиморфизма гена NOS3:

генотип 786 Т/Т дикий тип (предпочтительный);

генотип 786 С/Т гетерозигота;

генотип 786 С/С мутантный (патологический).

В группе потенциально здоровых людей распределение генотипов следующее: 10 % NOS3 C/C, 70 % NOS3 C/T, 20 % NOS3 T/T.

Оценка гетерозиготности 0,7. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) отсутствовала (рис. 2).

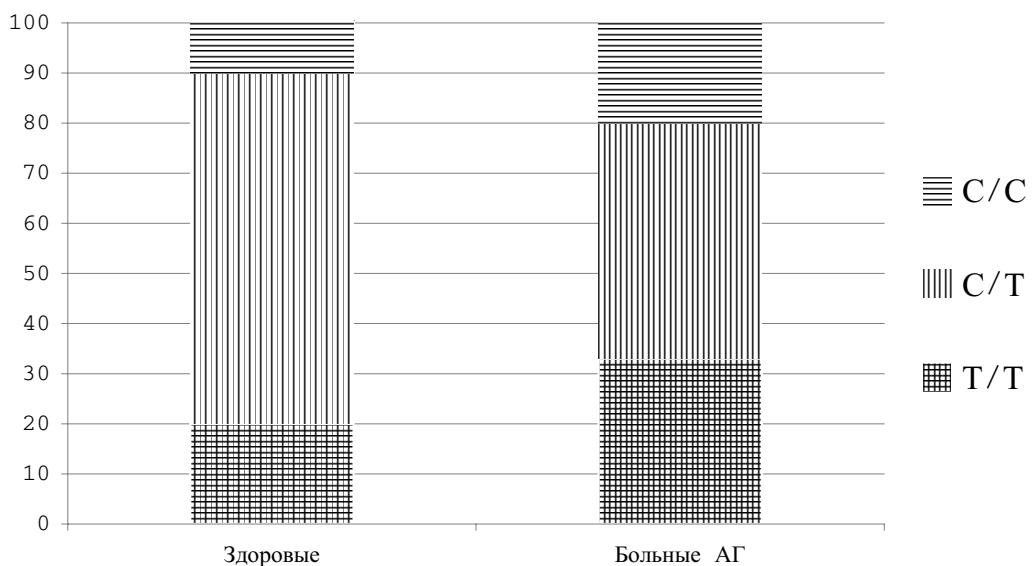


Рис. 2. Соотношение генотипов по группам, %

В группе больных артериальной гипертонией распределение генотипов составило: 20 % NOS3 C/C, 47 % NOS3 C/T, 33 % NOS3 T/T. Оценка гетерозиготности 0,47. Гипертрофия миокарда левого желудочка была у

29 больных, что составило 97 % от числа исследуемых в данной группе (рис. 3). У 1 человека (3 %) ГМЛЖ отсутствовала. Его генотип T/T.

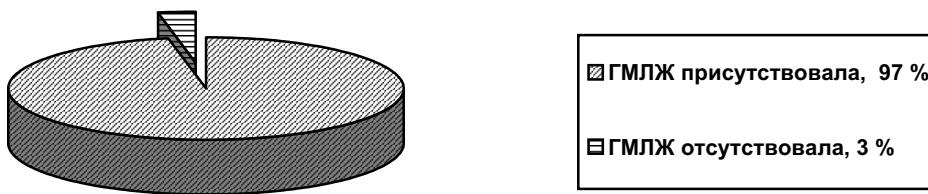


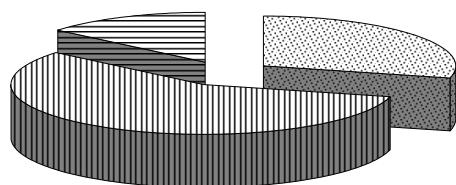
Рис. 3. Наличие ГМЛЖ у больных артериальной гипертонией

Группа больных артериальной гипертонией была проанализирована по времени возникновения заболевания. Из 30 человек у 7 (23 %) наблюдалось раннее начало АГ в возрасте до 45 лет. Распределение генотипов составило: 29 % NOS3 C/C, 57 % NOS3 C/T, 14 % NOS3 T/T (рис. 4).

У больных артериальной гипертонией в 2 раза чаще, чем у потенциально здоровых людей, выявляли гомозиготы с патологическим генотипом СС промотора гена eNOS. Полученные данные позволяют предположить патогенетическое значение данного полиморфизма в развитии артериальной гипер-

тонии в исследуемой популяции. В эксперименте установлено, что наличие аллеля С в положении 786-го промотора гена eNOS приводит к снижению его активности на 52 %, а формирующийся в результате этого недостаток eNOS является причиной сниже-

ния синтеза и высвобождения оксида азота и дисфункции эндотелия. Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 (NOS3) ассоциирован с АГ у больных, проживающих на территории РМ.



■ 29 % NOS3 C/C
■ 57 % NOS3 C/T
■ 14 % NOS3 T/T

Рис. 4. Распределение генотипов у больных артериальной гипертонией с началом заболевания в возрасте до 45 лет

Генетическое тестирование мало меняет стратегию лечения больных артериальной гипертонией, однако знание мутаций, вызывающих АГ у каждого отдельного человека, позволяет осуществлять наблюдение за пациентом с более раннего возраста, своевременно определять развитие у них признаков повышения АД и назначать лечение.

Выводы. Из потенциально здоровой группы аллели NOS3 C/C, C/T, T/T найдены с частотой 10, 70, 20 % соответственно. Оценка гетерозиготности составляет 0,7.

В группе больных артериальной гипертонией распределение генотипов следующее: 20 % NOS3 C/C, 47 % NOS3 C/T, 33 % NOS3 T/T. Оценка гетерозиготности 0,47.

Патологический генотип C/C промотора гена NOS3 у больных артериальной гипертонией выявляется достоверно чаще, чем в здоровой популяции.

Полиморфный маркер гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 (NOS3) ассоциирован с артериальной гипертонией у больных, проживающих на территории РМ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Оганов Р. Г. Развитие профилактической кардиологии в России / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 3 (3), ч. 1. — С. 10–14.
2. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, О. В. Вихирева [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2001. — № 2. — С. 3–7.
3. Тихомирова М. М. Генетический анализ / М. М. Тихомирова. — Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1990. — 280 с.
4. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.126.423.12-089

ЭНЕРГОЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА В ПОСТИМПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Г. Ф. Тиркин, Р. И. Джрафаров, М. В. Лянгузова,
С. П. Бякин, В. Н. Шумкин, А. С. Бякина,
Г. И. Салагаев, Р. П. Власова

Одним из показателей работы сердца после имплантации в него искусственных клапанов является энергоэффективность последних, показывающая потери энергии потока крови. От этого в конечном счете зависят темпы физиологического ремоделирования миокарда и выздоровления больных. Материал получен в кардиохирургическом отделении ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4» г. Саранска. Обнаружено, что из всех исследованных отечественных протезов клапанов сердца наибольшую энергоэффективность имеют «МЕДИНЖ-2» производства ЗАО «Мединж» (Пенза) и МИКС-2 производства ООО «Роскардионвест» (Москва), что подтверждено их высокой клинической эффективностью.

В основе развития острой сердечной недостаточности в раннем и прогрессировании хронической в позднем послеоперационном периоде является высокое гидродинамическое сопротивление клапанных протезов сердца, на преодоление которого оно затрачивает значительную энергию [4; 5]. Причем антеградные энергопотери, т. е. энергопотери фазы прямого трансклапанного тока, наиболее существенны в формировании клапанных дисфункций, серьезных протезных осложнений, репротезирований и летальных исходов [1; 7; 8].

Общие, антеградные и ретроградные (запорного тока и тока утечки) энергопотери учитываются при стендовых испытаниях протезов, подлежащих имплантации [2; 7; 8]. Однако в живом организме исследования подобного рода никогда и никем не проводились.

Нами впервые в кардиохирургической практике проведена оценка абсолютных и удельных антеградных энергопотерь на протяжении 5 лет после протезирования митрального клапана (ПМК) отечественными протезами двусторчатого («МЕДИНЖ-2» и «РОСКАРДИКС») и моностворчатого («МИКС») типов.

Материал и методы исследования. С 1998 по 2010 г. курировали 126 больных с митральными пороками (84 женщины и 42 мужчины) в возрасте $46,9 \pm 0,9$ года, которым произведено протезирование митрально-

го клапана в 10-м кардиохирургическом отделении Республиканской клинической больницы № 4 г. Саранска.

Причиной порока сердца у большинства больных была хроническая ревматическая болезнь сердца. Стеноз митрального клапана имели 13 больных (10,3 %), недостаточность — 19 (15,1 %), их комбинацию — 94 (74,6 %). Второй функциональный класс (ФК) по NYHA до ПМК имели 27 пациентов (21,4 %), третий — 80 (63,5 %) и четвертый — 19 больных (15,1 %). Недостаточность кровообращения II стадии по классификации ОССН (2002) имели 77 больных (61,1 %), III — 44 (34,9 %) и IV — 5 пациентов (4,0 %).

Все обследуемые были распределены по трем группам. В первой группе (35 больных) митральное протезирование осуществлено двусторчатыми протезами «МЕДИНЖ-2» (МИ). Во второй группе произведена 41 имплантация двусторчатых протезов «РОСКАРДИКС» (РК). Пациентам третьей группы имплантированы классические моностворчатые протезы «МИКС» (МК) — 50 имплантаций.

ПМК осуществляли стернотомным доступом с применением гипотермического искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. До операции и в течение последующих 5 лет эхокардиографически на аппарате экспертного класса «Vivid-7» (USA) в соответствии с протоко-

© Тиркин Г. Ф., Джрафаров Р. И., Лянгузова М. В., Бякин С. П.,
Шумкин В. Н., Бякина А. С., Салагаев Г. И., Власова Р. П., 2013

лом U. Wilkenshoff и I. Kruck [9] определяли: пиковый градиент давления на митральном протезе (ΔP_{\max}), площадь эффективного отверстия ($S_{(\Delta P)}$), которую рассчитывали по J. T. Baldwin [6], частоту сердечных сокращений (ЧСС), конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка (КДО ЛЖ и КСО ЛЖ соответственно) по методу Симпсона с расчетом ударного объема левого желудочка (УО ЛЖ). На основании этих показателей рассчитывали абсолютные антеградные энергопотери на митральном клапане (ΔE_+) по принципу П. И. Орловского и удельные ан-

теградные энергопотери на этом же клапане ($\Delta E_{(S)_+}$) как $\Delta E_{(S)_+} = \Delta E_+/S_{(\Delta P)}$. Достоверность изменений показателей определяли по t-критерию Стьюдента и соответствующему ему показателю достоверности $P_{(t)}$. Различия считали достоверными при $P_{(t)} \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. После ПМК максимальный градиент давления на МИ соответствовал $7,89 \pm 0,69$ мм рт. ст., на МК — $8,99 \pm 0,55$ мм рт. ст., в то время как на РК — $15,5 \pm 1,19$ мм рт. ст. ($P_{(t)} < 0,001$), что значительно выше, чем на протезах МИ и МК (рис. 1).

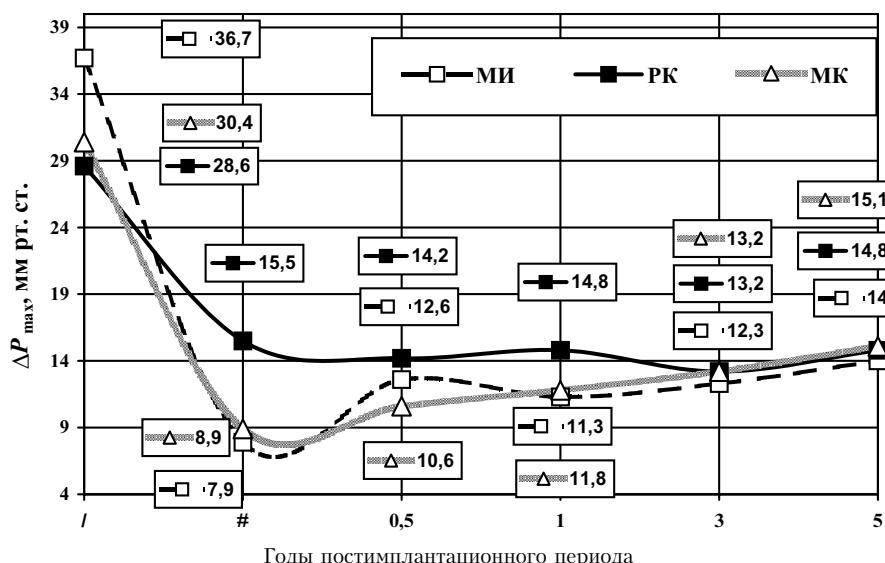


Рис. 1. Пиковый градиент давления крови (ΔP_{\max} , мм рт. ст.) на митральном протезе в указанные сроки постимплантационного периода. Обозначения на рисунке: / — до операции на нативном митральном клапане, # — непосредственно после операции, 0,5, 1, 3, 5 — через 6 месяцев, 1 год, 3 года и 5 лет после операции соответственно

Полгода спустя после имплантации РК градиент на нем практически не изменился относительно уровня ближайшего послеоперационного периода, в то время как на МИ и МК отмечен его рост до $12,6 \pm 0,9$ ($P_{(t)} < 0,05$) и $10,6 \pm 1,19$ мм рт. ст. ($P_{(t)} < 0,05$) соответственно, что, видимо, связано с инициацией роста паннуса. К концу первого года на МИ и МК градиент давления выравнялся, а к трем годам еще более возрос и сравнялся у всех протезоносителей. После трех лет дальнейший рост градиента давления происходил одновременно у пациентов всех групп.

После имплантации МИ площадь эф-

фективного отверстия оказалась равной $2,15 \pm 0,08 \text{ см}^2$, МК — $2,09 \pm 0,07$, РК — $1,59 \pm 0,06 \text{ см}^2$ ($P_{(t)} < 0,001$), что значительно меньше теоретической площади, рассчитанной по посадочному диаметру (рис. 2). У двустворчатых МИ иmonoстворчатых МК происходило постепенное уменьшение этого показателя к пяти годам, в то время как у РК он практически не менялся в первые три года послеоперационного периода.

Рост градиента давления на митральном протезе и уменьшение площади его эффективного отверстия с течением времени свидетельствовали о росте паннуса. Непо-

средственно после имплантации протеза пациентов с Эхо-КГ-признаками патологических образований (паннус, тромб и т. п.) не

было, однако их число к пяти годам постимплантационного периода постепенно росло.

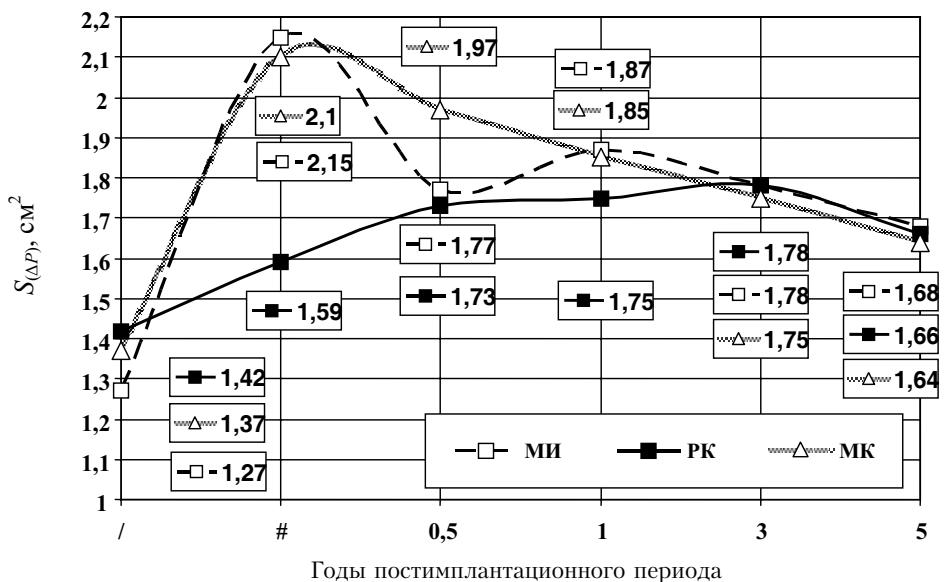


Рис. 2. Эффективная площадь отверстия ($S_{\Delta P}$, см²) митрального клапана (до операции) и его протеза (после операции) в указанные сроки постимплантационного периода. Обозначения те же

Ударный объем ЛЖ был одинаковым до операции у всех обследуемых, после операции достоверно снизился во всех группах и к полугоду возвратился к дооперационному уровню. Примечательно, что наиболее значительный ударный объем ЛЖ обеспечивает МИ, меньший — МК и РК.

До операции потери энергии антеградного (диастолического) потока на митральном клапане полностью коррелировали с тяжестью состояния. Непосредственно после протезирования минимальными потерями энергии были на МИ и МК, максимальными — на РК. К полугоду наблюдали максимальный рост потерь энергии на МИ, затем на РК. Минимальные потери энергии в этот период наблюдали у МК-носителей. К году и далее различий в потере энергии на митральных протезах различных конструкций не было.

Учитывая тот факт, что протезы выпускаются различных размеров, мы рассчитали удельные потери энергии. Этот показатель независимо от размера протеза характеризует роль конструкции имплантата в создании сопротивления антеградному току крови. Об-

наружено, что непосредственно после имплантации протеза минимальными были потери на МИ и МК, максимальными — на РК (рис. 3).

Так, на МИ и МК удельные потери энергии $\Delta E_{(S)_+}$ непосредственно после протезирования составляли $1,08 \pm 0,08$ Дж/мин · см². В последующем на МИ они возросли до $1,5 \pm 0,15$ Дж/мин · см² ($p_{(t)} < 0,0001$), а на МК — лишь до $1,21 \pm 0,07$ Дж/мин · см² ($p_{(t)} < 0,05$). Однако по истечении года наблюдается снижение потерь энергии на МИ до $1,23 \pm 0,08$ Дж/мин · см² ($p_{(t)} < 0,05$), что значительно меньше, чем на МК и РК.

У клапана РК более стабильные и высокие потери энергии в раннем послеоперационном периоде (от $1,32 \pm 0,20$ до $1,46 \pm 0,32$ Дж/мин · см²). В период с 3 до 5 лет достоверных отличий по удельным энергопотерям среди рассматриваемых протезов не выявлено. Это связано с минимальной фрагментацией и латерализацией потока у МК и механизмом вращения створок у МИ, а также с минимальной гемодинамической значимостью роста паннуса на МК сразу после

операции. К полугоду происходит рост потери энергии на всех протезах, но более значительно у МИ, что, вероятно, связано с потерей свойства вращения его створок к этому сроку за счет роста паннуса [1; 3]. В период от

года до трех лет наименьшие удельные потери энергии оказались именно у этого протеза, в то время как МК и РК имели более высокий показатель и не различались между собой.

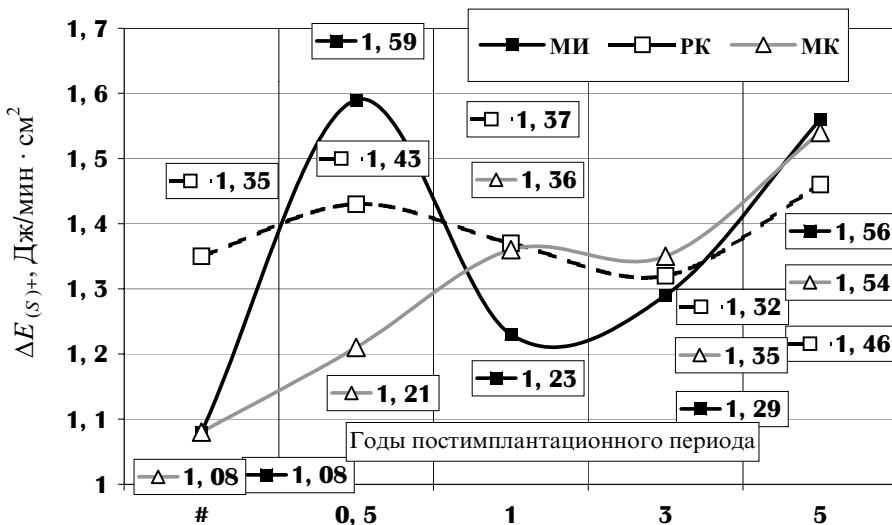


Рис. 3. Удельные потери энергии антеградного потока крови ($\Delta E_{(S)+}$, Дж/мин · см²) митрального клапана (до операции) и его протеза (после операции) в указанные сроки постимплантационного периода. Обозначения те же

Заключение. Протезы МК и МИ являются более энергоэффективными в митральной позиции с некоторым приоритетом МК на первом году и МИ — в сроки от года до

трех лет, в отличие от РК, энергоэффективность которого была низка на всем протяжении рассматриваемого срока наблюдения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Искусственные клапаны сердца / П. И. Орловский, В. В. Гриценко, А. Д. Юхнев [и др.] ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — СПб. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 448 с.
2. Влияние протезов митрального клапана на структуру потока жидкости в полости левого желудочка сердца / Б. К. Некорошев, Н. Б. Кузьмина, Г. В. Моисеенков, Л. С. Барбараши // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1988. — № 3. — С. 38.
3. Назаров В. М. Дисфункция искусственных клапанов сердца : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. М. Назаров. — Новосибирск, 2003. — 42 с.
4. Немченко Е. В. Десятилетний опыт использования отечественного искусственного клапана «МЕДИНЖ» при митральном протезировании / Е. В. Немченко, С. С. Степанов, В. К. Новиков // Вестн. С.-Петербург. ун-та. — 2006. — Сер. 11, вып. 2. — С. 86–95.
5. Немченко Е. В. Современная стратегия хирургической коррекции митральных пороков сердца с позиции анализа отдаленных результатов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Немченко. — М., 2008. — 42 с.
6. Baldwin J. T. Fluid Dynamic of Carbomedics Kinetic Bileaflet Prosthetic Heart Valve / J. T. Baldwin, A. Campbell, C. Luck // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1997. — Vol. 11. — P. 287–292.
7. Turbulent Stresses Downstream of Three Mechanical Aortic Valve Prostheses in Human Beings / H. Nygaard, P. K. Paulsen, J. M. Hasenkam [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 107, № 2. — P. 438–446.

8. **Yoganathan A. P.** Fluid Mechanics of Heart Valves / A. P. Yoganathan, Z. He, S.C. Jones // Annular Review Biomed. Eng. — 2004. — Vol. 6, № 2. — P. 331–362.

9. **Wilkenhoff U.** Handbuch der Echokardiographie / U. Wilkenhoff, I. Kruck. — Berlin : Blackwell Verlag: GmbH, 2007. — 240 p.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.126.423.12-0,89

ПРОТЕЗНЫЕ ДИСФУНКЦИИ ИСКУССТВЕННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА «МЕДИНЖ-2», «РОСКАРДИКС» И «МИКС»

**С. П. Бякин, Г. Ф. Тиркин, Р. И. Джрафоров,
В. Н. Шумкин, М. В. Лянгузова, А. С. Бякина,
Г. И. Салагаев, Р. П. Власова**

Протезные дисфункции являются основной причиной тяжелейших осложнений и летальности после операций на открытом сердце. В основу работы легли наблюдения за больными с пороками сердца, которые прооперированы в кардиохирургическом отделении ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4» г. Саранска. Показано, что протезные дисфункции реже всего встречаются у лиц с имплантированными протезами типа «МЕДИНЖ-2» и «МИКС», что обуславливает наилучшее качество жизни, меньшее число осложнений и низкую летальность. Работа имеет важное значение в аспекте выбора типа имплантируемого протеза в кардиохирургии.

В кардиологической литературе ведутся дискуссии о преимуществах и недостатках имплантированных в различные позиции сердца протезов клапанов [1; 2; 4]. Ряд исследователей показывают лучшие результаты протезирования клапанов сердца двусторчатыми протезами [7; 8], другие — моносторчатыми [2; 6], трети видят преимущества и недостатки как тех, так и других [3; 4]. Количество дисфункций протезов клапанов, приводящих к гемодинамическим нарушениям, репротезированием и летальным исходам, все еще остается высоким [2; 3; 5; 8; 9].

Материал и методы исследования. Наблюдали 126 больных митральными пороками, оперированных в кардиохирургическом центре Республиканской клинической больницы № 4 г. Саранска.

Причиной порока сердца у 112 пациентов (88,9 %) была хроническая ревматическая болезнь сердца (I05), у 3 (2,4 %) — первичный инфекционный эндокардит (I05.8 —

38), у 8 (6,3 %) — мезенхимальная (миксоидная) дегенерация (I05.8—34), у 2 (1,6 %) — атеросклеротический порок сердца (I05.8—25.1) и у 1 (0,8 %) — травматическое поражение митрального клапана (I05.8—34.8). Мерцательная аритмия имелась у 80 больных (63,5 %), желудочковая экстрасистолия — у 13 (10,3 %). Второй функциональный класс (ФК) по NYHA до протезирования митрального клапана (ПМК) имели 27 больных (21,4 %), третий — 80 (63,5 %) и четвертый — 19 (15,1 %).

В зависимости от типа имплантируемого в митральную позицию протеза больных разделили на три группы. В первой группе (35 имплантаций) митральное протезирование осуществляли двусторчатыми протезами «МЕДИНЖ-2» (МИ), больным второй группы произведена 41 имплантация двусторчатых протезов «РОСКАРДИКС» (РК), 50 пациентам третьей группы имплантировали классические моносторчатые протезы «МИКС» (МК).

© Бякин С. П., Тиркин Г. Ф., Джрафоров Р. И., Шумкин В. Н.,
Лянгузова М. В., Бякина А. С., Салагаев Г. И., Власова Р. П., 2013

Операцию на открытом сердце осуществляли стернотомным доступом с применением гипотермического искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. До и после операции в течение 7 лет определяли функциональный класс порока по NYHA; систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и ΔP_{\max} — эхокардиографически на аппарате экспертного класса «Vivid-7» (USA) в соответствии с общепринятым протоколом.

Рассчитывали линейную частоту развития дисфункции митральных протезов (ДМП) в послеоперационном периоде, а за-

тем — достоверность изменений функциональных показателей по t -критерию Стьюдента и соответствующему ему показателю достоверности $p(t)$, счетных — по χ^2 -критерию и соответствующему ему показателю достоверности $p(\chi^2)$. Различия считали достоверными при $p(t) \leq 0,05$ и $p(\chi^2) \leq 0,05$ соответственно. Провели корреляционный анализ. Корреляцию считали значимо высокой при $| \pm 0,666 | \leq r \leq | \pm 1 |$, низкой значимости — при $0 \leq r \leq | \pm 0,333 |$.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех пациентов до ПМК имела место легочная гипертензия (рисунок).

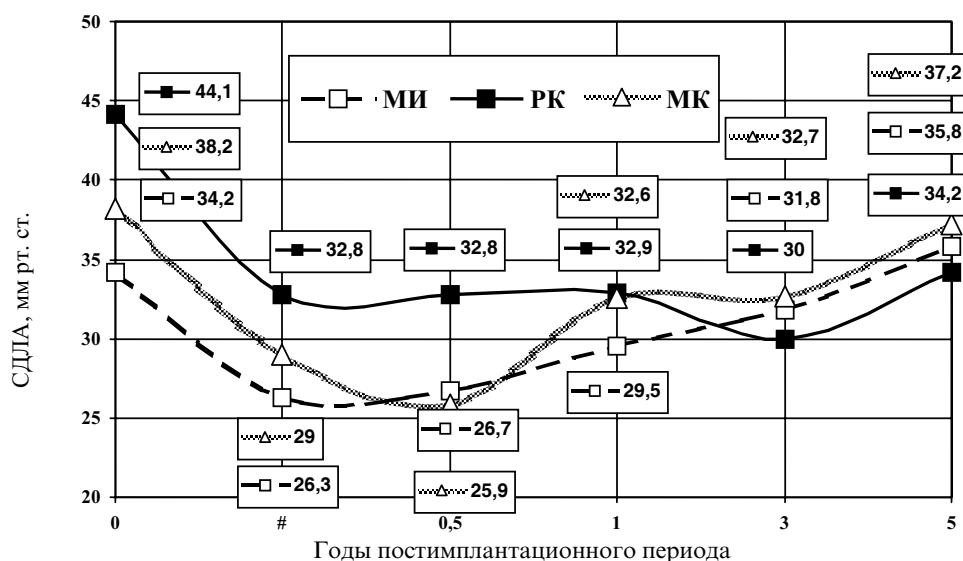


Рис. Систолическое давление в легочной артерии в указанные сроки постимплантационного периода (СДЛА, мм рт. ст.). Обозначения на рисунке: 0 — до операции; # — непосредственно после операции; 0,5; 1; 3; 5 — через 6 месяцев, 1 год, 3 года и 5 лет после операции соответственно

Среднее систолическое давление в легочной артерии составляло перед ПМК в генеральной популяции $38,6 \pm 1,6$ мм рт. ст. Непосредственно после протезирования МИ среднее СДЛА снизилось на $23,1\%$ ($p(t) < 0,01$), после протезирования РК — на $25,8\%$ ($p(t) < 0,01$) и после протезирования МК — на $24,0\%$ ($p(t) < 0,01$). При этом у МИ- и МК-носителей СДЛА полностью нормализовалось. У РК-носителей легочная гипертензия не была ликвидирована полностью, но стала менее выраженной. К полугоду у МИ- и РК-носителей существенных изменений СДЛА относительно ближайшего послеоперационного периода не произошло, в то

время как у больных с МК-протезами СДЛА снизилось еще на $10,8\%$ ($p(t) < 0,05$) и стало на $32,2\%$ ($p(t) < 0,05$) меньше дооперационного уровня. По истечении года наблюдений и далее существенной разницы по СДЛА в группах не отмечено: наблюдали синфазный тренд среднего значения показателя к дооперационному уровню, однако у большинства больных даже к пяти годам послеоперационного периода он не превышал дооперационных значений.

У большинства больных после ПМК улучшилось состояние, и они перешли в функциональные классы меньших значений. Уже через год наблюдали возвращение ФК у

больных с протезом РК к дооперационному уровню, в то время как у пациентов с МК и МИ — только к пяти годам, когда в группах пациентов с протезами МИ и МК среднее значение ФК было на 4,5 ($p_{(t)} < 0,05$) и на 2,5 % меньше дооперационного уровня, в то время как в группе больных с протезом РК — на 6,8 % больше ($p_{(t)} = 0,05$).

Из осложнений отдаленного послеопера-

ционного периода наиболее часто встречались ДМП, линейная частота которых составила в среднем по популяции 6,3 % пациенто-лет (п-л), среди больных с МК, РК и МИ — 7,3 % п-л ($p_{(\chi^2)} < 0,05$), 5,6 % п-л ($p_{(\chi^2)} < 0,05$) и 5,1 % п-л ($p_{(\chi^2)} < 0,05$) соответственно (таблица). Среди ДМП во всех группах преобладал паннус митрального протеза.

Таблица

Линейные показатели клапанных осложнений и летальность после протезирования митрального клапана, % пациенто-лет

Показатель	ПМК протезами			В среднем после ПМК	После ПМК по данным литературы*
	МИ	РК	МК		
Дисфункции протезов митрального клапана	5,1 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	5,6 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	7,3 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	6,3	5—10
Тромбоэмбolicкие осложнения	2,1 $p_{(\chi^2)} > 0,05$	2,3 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	1,5 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	1,9	1,5—2,1
Тромбозы протеза и левого предсердия	1,2 $p_{(\chi^2)} > 0,05$	1,1 $p_{(\chi^2)} > 0,05$	0,59 $p_{(\chi^2)} > 0,05$	0,96	0,1—1,1
МНО в группах, ед.	$3,12 \pm 0,12$ $p_{(\lambda)} > 0,05$	$3,22 \pm 0,21$ $p_{(\lambda)} > 0,05$	$3,18 \pm 0,25$ $p_{(\lambda)} > 0,05$	$3,15 \pm 0,09$	2,5—3,5
Парапротезные fistулы	0	0	0	0	0—1,5
Поздний протезный эндокардит	0 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	0,76 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	0,57 $p_{(\chi^2)} > 0,05$	0,46	0—0,6
Летальность	1,66 $p_{(\chi^2)} > 0,05$	1,74 $p_{(\chi^2)} < 0,05$	1,14 $p_{(\chi^2)} > 0,05$	1,47	1—4

Примечания. $p_{(\chi^2)}$ — достоверность отличий от среднего по ПМК. * — приведены данные контент-анализа литературы по митральному протезированию в России моностворчатыми и двустворчатыми протезами (в т. ч. зарубежного производства), выполненные П. И. Орловским и соавт. [4] и А. М. Караськовым и соавт. [3].

На первом году постимплантационного периода частота появления ДМП была наиболее высокой во всех группах наблюдения: в группе с протезами МИ она была минимальной — 15,2 % п-л ($p_{(\chi^2)} < 0,01$), выше — в группах с имплантами РК и МК (28,9 и 26,5 % п-л соответственно). К трем годам постимплантационного периода линейная частота возникновения ДМП снизилась по сравнению с первым годом и была одинаковой во всех группах наблюдения (5,1—5,8 % п-л). В более отдаленные сроки она была минимальной (менее 2 % п-л). Очевидно, что вероятность развития дисфункций МИ в течение первого года после протезирования

митрального клапана значительно меньше, чем у имплантов МК и РК.

Из ДМП преобладал паннус протеза, причем среди лиц с МК он встречался чаще, но гемодинамическую значимость приобретал реже, в отличие от пациентов с РК, у которых преобладали ДМП вследствие тромбоза протеза и протезного эндокардита, приводящие к выраженным нарушениям гемодинамики. Линейная частота возникновения позднего протезного эндокардита и тромбоэмбolicких осложнений у больных с РК составила 0,76 ($p_{(\chi^2)} < 0,05$) и 2,3 % п-л ($p_{(\chi^2)} < 0,05$) соответственно, т. е. чаще, чем у больных с МИ и МК, и чаще, чем по дан-

ным литературы. Тромбозы протеза чаще встречались у пациентов с двустворчатыми имплантами. Парапротезных фистул не было.

Общее число реопераций к семи годам составило 3,2 %, из них по поводу гемодинамически значимых ДМП 2,4 %, число повторных вмешательств после имплантаций МК – 4 %, из них по поводу гемодинамически значимых ДМП – 2 %, число реопераций у пациентов с РК было 4,9 % – все по причине гемодинамически значимых ДМП.

Причинами репротезирований стали поздний протезный эндокардит и тромбоз протеза, в том числе с переходом на левое предсердие. Все репротезирования у пациентов с РК выполнены в течение первых двух послеоперационных лет (все живы, осложнений нет, ФК-III), у одной пациентки с МК – на шестом году (смерть через год после репротезирования от сердечной недостаточности).

Средняя линейная летальность после операции была наименьшей в группе с имплантированными МК (1,14 % п-л), существенно больше (1,66 % п-л) – в группе с имплантированными МИ, а наибольшей (1,74 % п-л) – в группе с протезированием РК. Средняя линейная летальность по

ПМК составила 1,47 % п-л, что соответствует данным отечественной и зарубежной литературы [3; 5].

Заключение. Осложнениями протезирования митрального клапана в отдаленном послеоперационном периоде являются дисфункции протезов на фоне паннуса (6,3 % п-л), тромбоза протеза (0,96 % п-л) и протезного эндокардита (0,46 % п-л). Последние два преобладают у лиц с РК и лежат в основе развития тяжелых нарушений гемодинамики, роста числа репротезирований и летальных исходов. Протезы митрального клапана МИ и МК, в отличие от РК, обладают большей клинической эффективностью, о чем свидетельствуют меньшая летальность, более длительное (до 5 лет) сохранение функционального класса высоких (I и II) степеней и хорошие (до 7 лет) результаты лечения у больных, которым они имплантированы. При этом протезы МИ и МК имеют минимальный риск развития гемодинамически значимых дисфункций в течение первых пяти лет постимплантационного периода, в отличие от РК, у которых риск развития таких дисфункций высок в течение первых двух послеоперационных лет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бокерия Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия в России: методы оценки результатов и перспективы развития / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Чудкова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 4–11.
2. Бякин С. П. Хирургическое лечение приобретенных пороков сердца / С. П. Бякин, И. В. Федосейкин. – М. : Наука, 2006. – 131 с.
3. Дисфункции искусственных клапанов сердца / А. М. Караськов, В. М. Назаров, С. И. Железнев [и др.] ; под ред. чл.-кор. РАМН А. М. Караськова. – Новосибирск : Акад. изд-во «Гео», 2008. – 251 с.
4. Искусственные клапаны сердца / П. И. Орловский, В. В. Гриценко, А. Д. Юхнев [и др.] ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. – СПб. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 448 с.
5. Митрофанова Л. Б. Клапанные пороки сердца (новый взгляд на этиологию, патогенез и морфологию) / Л. Б. Митрофанова. – СПб. : Мед. изд-во, 2007. – 192 с.
6. Фокин В. С. Патофизиологическая оценка результатов митрального протезирования двух- и однодисковыми искусственными клапанами сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. С. Фокин. – Саранск, 2006. – 20 с.
7. Цукерман Г. И. Результаты хирургического лечения больных с обструкцией механических протезов клапанов сердца / Г. И. Цукерман, А. И. Малашенков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 4–9.
8. Camilleri L. F. Mitral end Mitro-aortic Valve Replacement with Sorin-Bicarbon Valves Compared with St. Jude Medical valves / L. F. Camilleri, P. Baily, B. J. Legault // Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 272–280.
9. Chaicof E. L. The Development of Prosthetic Heart Valves – Lessons in form and Function / E. L. Chaicof // New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1368–1371.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.127-005.8

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ

Н. Т. Морозов, М. И. Литюшкина, О. А. Строкова,
Л. С. Козлова

Приведены результаты изучения клинической картины и дополнительных методов исследования у больных инфарктом миокарда с различными исходами. Показано, что начальные клинические проявления, изменения лабораторно-инструментальных показателей, частота осложнений более выражены у пациентов с летальными исходами заболевания. Среди лабораторных показателей большую информативность имеют определение тропонинов и КФК-МВ.

Сердечно-сосудистая патология в настоящее время является одной из ведущих в структуре общей заболеваемости. Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее тяжелое осложнение ишемической болезни сердца, характеризующееся высоким уровнем летальных исходов и инвалидизации населения [1]. Нередко клиническая картина имеет атипичное течение, особенно на ранних этапах, что затрудняет своевременное выявление заболевания или служит причиной диагностических ошибок [2]. Поэтому мы поставили перед собой цель изучить некоторые современные особенности клинической картины и результатов инструментальных и лабораторных методов исследования у больных с различными исходами инфаркта миокарда.

Нами было проведено обследование и проанализированы истории болезни 221 больного ИМ, находившихся на лечении в Республиканской клинической больнице № 3 г. Саранска. Первую группу составили 114 человек, которые закончили лечение и были выписаны, во вторую входили 107 человек, умерших от данного заболевания. При анализе учитывались следующие показатели: пол, возраст больных, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний, клинические симптомы, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

В I группу исследования вошли 67 мужчин (58,8 %) и 47 женщин (41,2 %). Возраст госпитализированных колебался от 26 до 87 лет. В возрастной группе до 40 лет оказались только мужчины (4 человека), что составило 3,5 % от общего числа больных. В воз-

растной группе старше 70 лет преобладают женщины — 30 человек, мужчин — 10.

Среди факторов, повышающих риск возникновения ИМ, наиболее часто отмечались курение и стрессовые ситуации — в 45,6 и 48,2 % случаев соответственно. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто наблюдались гипертоническая болезнь (93 %), ишемическая болезнь сердца в других ее проявлениях (75,4 %), сахарный диабет (24,6 %), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (8,8 %).

Обследованные пациенты предъявляли многочисленные жалобы, основной из которых была боль, отмеченная у 77,2 % опрошенных, у 71,6 % больных она локализовалась за грудиной, у 22,7 — в левой половине грудной клетки и лишь у 5,7 % имела атипичное расположение и локализовалась в животе. Анализ характера боли показал, что чаще возникает жгучая боль (52,3 %), давящая боль наблюдалась в 38,6 % случаев, а тупой характер боли выявлен у 9,1 % пациентов.

Следующим по частоте встречаемости симптомом является одышка, которая наблюдалась у 63,2 % больных. Далее следуют потливость (59,6 %), чувство страха, внутренняя тревога (21,9 %). Рвота, тошнота наблюдались у 4 больных (3,5 %). Температурная реакция до субфебрильных цифр наблюдалась только у 2,6 % пациентов, потеря сознания — у 0,9 %.

При анализе ЭКГ выявлено, что ИМ протекал с зубцом Q в 55,3 % случаев, а без зубца Q — в 44,7 %. Всем больным было

© Морозов Н. Т., Литюшкина М. И., Строкова О. А.,
Козлова Л. С., 2013

проведено ультразвуковое исследование сердца, в 72 % случаев выявлены зоны гипо- и акинезии, а в 28 % видимых изменений не было зарегистрировано.

При анализе лабораторных показателей обнаружено, что лейкоцитоз возникал в 28,1 % случаев, СОЭ повышалась у 63,2 % больных. Содержание глюкозы в крови было повышенено в 70 случаях. У 28 больных ранее был установлен диагноз сахарного диабета, у 42 пациентов спустя сутки уровень глюкозы вернулся к нормальным значениям, откуда следует, что ее содержание повышается вследствие стрессовой реакции организма. Показатели АСТ и АЛТ оказались повышенны в 56 и 44 % случаев соответственно, ЛДГ — в 76 %. Наиболее информативно повышение уровня КФК-МВ — в 100 % случаев.

Осложнения ИМ у больных данной группы встречались достаточно часто. Самым распространенным было нарушение ритма, в том числе наджелудочковая экстракардиостолия составила 68,7 %, желудочковая экстракардиостолия — 6,5 %, фибрилляция предсердий — 8,1 %. Нарушение проводимости выявлено у 9,7 % больных. Аневризма левого желудочка развилась у 5,3 % обследуемых, отек легких — у 3,5, сердечная астма — у 3,5, перикардит — у 2,6, тромбоз левого желудочка и кардиогенный шок — у 1,8 %. Самым редким осложнением была клиническая смерть, которая наблюдалась у одного больного (0,9 %).

Из умерших от ИМ в РКБ № 3 нами были изучены истории болезни 107 пациентов, из которых 53 мужчины (49 %) и 54 женщины (51 %). Возраст умерших в основном был старше 60 лет (91,6 %). Если среди женщин наиболее поражаемый возраст старше 70 лет, то среди мужчин данное заболевание дебютирует в более раннем возрасте. Преобладание женщин по сравнению с мужчинами в возрастной группе старше 80 лет может быть объяснено значительно меньшей продолжительностью жизни мужского населения нашей страны.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь, ИБС в иных, кроме ИМ, проявлениях, хроническая сердечная недостаточность, которые встречалась более чем у 90 % больных. Перенесенный ранее ИМ был зарегистрирован в 59 % случаев. Сахарный диабет встречался у 35 % больных. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе зарегистрировано у 13 % больных. У большинства из них имелось одновременно несколько сопутствующих заболеваний.

Основным клиническим проявлением ИМ у больных данной группы была боль, которая отмечена в 86,1 % случаев, безболевая форма наблюдалась у 13,9 % пациентов. Одышка встречалась в 75 % случаев, потливость — в 47,2, чувство страха — в 22,2 %.

В большинстве случаев боль локализовалась за грудиной — 87,1 % случаев, в левой половине грудной клетки ее отметили 9,7 % пациентов, в животе — 3,2 %. Анализ характера боли у пациентов, умерших от ИМ, показывает, что в большинстве случаев она была давящая (45,2 %), жгучую боль отмечали 32,2 %, тупую — 22,8 % больных.

При анализе электрокардиограмм было выявлено, что в большинстве случаев (75 %) ИМ протекал с зубцом Q. При ультразвуковом исследовании сердца зоны гипо- и дискинезии выявлены у 93,8 % больных, у 6,2 % отклонений не обнаружено.

Количество лейкоцитов было повышенено в 82,4 % случаев, СОЭ увеличена у 62,5 % пациентов. Уровень глюкозы крови повышен у 82,4 % больных. АСТ была повышена в 30,4 %, АЛТ — в 21,7 %, ЛДГ — в 75 % случаев. КФК-МВ была повышена у 100 % больных.

У данной группы пациентов были зафиксированы осложнения ИМ, которые характеризовались большим многообразием: кардиогенный шок — 63,9 % случаев, гипостатическая пневмония — 52,8, отек легких — 19,4, сердечная астма — 19,4, аневризма ЛЖ — 16,7, фибрилляция предсердий — 16,7, АВ-блокада — 8,3, тромбоэмболия ветвей легочной артерии — 5,6, блокада левой ножки пучка Гиса — 1,8, тромбоз мезентериальных сосудов — 1,8 %.

Сравнивая результаты, полученные при обследовании двух групп пациентов, мы видим, что в первой группе преобладали мужчины, а во второй соотношение мужчин и женщин было равным. Возраст мужчин в обеих группах меньше, чем у женщин. Основная масса больных — неработающие пенсионеры и инвалиды, хотя среди умерших их удельный вес выше (94,7 %) по сравнению с I группой (69,3 %).

В обеих группах основным клиническим симптомом ИМ была боль за грудиной. В первой группе характер боли чаще жгучий, а во второй — давящий. В первой группе значительно чаще по сравнению со второй (22,8 и 13,9 % соответственно) встречалась безболевая форма ИМ. Атипичная локализация боли в первой группе выявлена в 5,7 %, а во второй — в 2,8 % случаев. Одышку умершие больные отмечали тоже чаще (75 и 63,2 % соответственно). Чувство страха в обеих

группах испытывало примерно одинаковое количество пациентов.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что в обеих группах основными являются гипертоническая болезнь, ИБС, перенесенный ранее ИМ, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения. Гипертоническая болезнь во второй группе встречалась в 97,2 % случаев, что несколько выше, чем в первой группе (93 %). ИБС во второй группе отмечалась также гораздо чаще, чем в первой. Сахарный диабет у больных второй группы встречался почти в два раза чаще, чем в первой.

При определении глубины поражения миокарда выявлено, что во второй группе значительно чаще встречался ИМ с зубцом Q (75 %), в то время как в первой группе он зарегистрирован лишь у 55,3 % больных. Локализация ИМ существенно не отличалась по частоте в обеих группах.

При ЭхоКС у умерших больных, по сравнению с пациентами I группы, гораздо чаще встречались зоны гипо- и дискинезии (93,8 и 72 %).

При сопоставлении лабораторных показателей выявлено, что повышение количества лейкоцитов, СОЭ, уровня глюкозы в крови

значительно чаще наблюдалось у умерших больных. АЛТ и АСТ не являются показательными в обеих группах. КФК-МВ в 100 % случаев была выше нормы.

Существенные различия наблюдались в развивающихся осложнениях. У умерших больных на первом месте кардиогенный шок, который составляет 63,9 % случаев по сравнению с 1,8 % в первой группе. Значительно чаще у умерших больных, по сравнению с пациентами I группы, встречались такие грозные осложнения, как аневризма ЛЖ, отек легких, сердечная астма, тромбоэмболия легочной артерии.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило некоторые особенности клинической картины ИМ у больных, поступивших в РКБ № 3. Эти особенности заключались в увеличении количества больных с безболевой формой ИМ, отсутствии температурной реакции у большинства пациентов, отсутствии в значительном числе случаев достоверного повышения некоторых лабораторных показателей инфаркта миокарда (лейкоциты, СОЭ, ЛДГ, АЛТ, АСТ). В то же время такие маркеры некроза, как тропонины и КФК-МВ, у всех обследованных дали положительные результаты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. — Киев : МОРИОН, 2008. — 1424 с.
2. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда / А. Л. Сыркин. — М. : Мед. информ. агентство, 2006. — 464 с.

Поступила 07.12.2012.

АНАЛИЗ ВРАЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Е. И. Саранцева, И. Х. Фазлова, А. А. Усанова,
Н. Н. Гуранова, О. Г. Радайкина, Т. В. Горячева

Заболевания, связанные с атеросклерозом, являются лидирующей причиной смертности во всем мире. В России ситуация с применением статинов остается неудовлетворительной. В связи с этим изучение особенностей гиполипидемической терапии на различных этапах ведения больных с гиперлипидемией является актуальным.

Хорошо известно, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место в общей структуре смертности в любой развитой стране. Россия в этом плане не является исключением. Однако абсолютные цифры смертности от ССЗ в нашей стране значительно выше, чем в других странах, где дала свои результаты система профилактики и лечения факторов риска, связанных с нарушением липидного обмена [1; 10].

Абсолютно доказана и не вызывает сомнения прямая зависимость риска развития сердечно-сосудистых катастроф от уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [2]. Согласно международным и национальным рекомендациям достижение и поддержание целевого уровня ХС ЛПНП плазмы крови на уровне 2,5 ммоль/л и менее является основной задачей вторичной профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом [3].

В настоящее время разработана эффективная стратегия профилактики и лечения атеросклероза. Эта система мер включает специальную диету, прекращение курения, физическую активность и использование гиполипидемических препаратов. Медикаментозная терапия представлена ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), производными фибройевой кислоты (фибрараты), никотиновой кислотой и ее различными формами, секвестрантами желчных кислот, полиненасыщенными омега-3 жирными кислотами, антиоксидантами и ингибиторами абсорбции холестерина в кишечнике. Статины играют основную роль в терапии заболеваний, связанных с атеросклерозом, поэтому включены во все рекомендации по лечению и профилактике ССЗ [1].

В России за последнее десятилетие были проведены два больших исследования: московское исследование по статинам (MSS) и исследование ОСКАР-2006. Было показано, что на период исследования в России ситуация с применением ингибиторов синтеза холестерина была неудовлетворительной [9]. В связи с этим анализ эффективности гиполипидемической терапии на современном этапе является актуальным.

Целью исследования явился анализ характера и эффективности гиполипидемической терапии пациентов кардиологического профиля на стационарном и амбулаторном этапах.

Материалом исследования послужили медицинские карты стационарных больных. Проведен анализ 490 историй болезни за 2011 г.

Сформированы 4 группы пациентов: 1-ю группу составили больные с гипертонической болезнью (ГБ); 2-ю — с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС); 3-ю — с сочетанием ИБС и гипертонической болезни; 4-ю — с сочетанием ИБС, ГБ и сахарного диабета (СД). В каждой группе проведена оценка 10-летнего риска смерти от ССЗ у каждого пациента с целью выявления показаний к гиполипидемической терапии. В группе больных гипертонической болезнью оценка индивидуального риска смерти от ССЗ проводилась по таблице SCORE. Большинство пациентов (43 %) имели низкий индивидуальный риск, умеренный риск обнаружен у 33 % пациентов, высокий — у 16 и очень высокий — у 8 % больных. Во 2—4-й группах все обследованные имели заболевания, позволяющие отнести их к категориям высокого и очень высокого риска, — это ИБС и эквиваленты ИБС.

© Саранцева Е. И., Фазлова И. Х., Усанова А. А.,
Гуранова Н. Н., Радайкина О. Г., Горячева Т. В., 2013

Показания к началу гиполипидемической терапии определяли в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза третьего пересмотра.

Атерогенные сдвиги в плазме крови выявлены нами у 83 % обследованных пациентов кардиологического профиля: в гиполипидемической терапии нуждался 41 % больных ГБ, 91 % больных ИБС, 85 % пациентов с сочетанием ИБС и ГБ и 74 % пациентов с сочетанием ГБ, ИБС и СД. Наши результаты согласуются с многочисленными литературными сведениями. По данным эпидемиологических и клинических исследований, проведенных в разных странах, в условиях «обычной» амбулаторной практики лишь 30–40 % всех пациентов имеют концентрацию в сыворотке крови липидов, соответствующую принятому нормальному уровню [8].

В нашем исследовании необходимая терапия была назначена или рекомендована при выписке менее чем в половине случаев (41 %). Наиболее часто медикаментозная терапия назначалась больным с сочетанной патологией: больным с сочетанием ГБ, ИБС и СД в 63 % случаев, с сочетанием ГБ и ИБС – в 40 %. Пациентам с изолированной ИБС коррекция гиперхолестеринемии (ГХС) проводилась только в 23 % случаев, больным ГБ такая терапия назначалась еще реже – в 20 % случаев.

Наши данные совпадают с официальными сведениями: в Российской Федерации в настоящее время ингибиторы синтеза холестерина применяются у 30–40 % нуждающихся в гиполипидемической терапии, тогда как во многих европейских странах, по данным исследования REALITY, частота назначения статинов достигает 70–90 %. Тем не менее в сравнении со сведениями 10-летней давности в России в последние годы наблюдается положительная тенденция. В московском исследовании по статинам, проводившемся в 2004–2005 гг., было установлено, что даже в столице только треть больных получает лечение статинами. В эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006 пациентам высокого риска в общей поликлинической практике статины назначались чуть более чем в 5 % случаев, а целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты только у 4,3 % больных [9; 11].

Наиболее часто терапия ГХС рекомендовалась пациентам при выписке из стационара, реже больные уже получали ее на амбулаторном этапе, еще реже медикаментозная терапия ГХС проводилась в стационаре. Мы

предположили, что данная ситуация может быть связана с высокой стоимостью и, следовательно, отсутствием необходимых препаратов в стационаре, а также с недостаточной приверженностью к этой терапии врачей-кардиологов.

Мы проанализировали, каким именно пациентам проводилась и рекомендовалась при выписке гиполипидемическая терапия. Практически все больные относились к категориям очень высокого (71 %) и высокого (29 %) риска. В первую очередь это пациенты с острыми формами ИБС – острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда, а также перенесшие коронарную реваскуляризацию. Выявленная закономерность отражает современные тенденции в здравоохранении. Как известно, в 2011 г. в Республике Мордовия утвержден медико-экономический стандарт медицинской помощи больным с инфарктом миокарда, включающий в том числе обязательную терапию аторвастатином. Кроме того, интенсивное развитие кардиохирургии в настоящее время привело к появлению большого числа пациентов, перенесших операции коронарной реваскуляризации. Программа реабилитации таких пациентов предполагает обязательное назначение ингибиторов синтеза холестерина.

При анализе перечня препаратов, которые применялись для лечения ГХС, выявлено, что на всех этапах ведения больных использовались исключительно ингибиторы синтеза холестерина. Наиболее часто назначались симвастатин (45 %) и аторвастатин (47 %). Розувастатин был рекомендован только 8 % больных. Во всех случаях предпочтение отдавалось генерическим формам препаратов (88 % назначений), оригинальные использовались лишь в 12 % случаев. Среди генерических форм симвастатин и аторвастатин использовались одинаково часто – в 49 и 51 % случаев соответственно.

Известно, что ежегодный прирост рынка статинов в РФ составляет более 50 % именно за счет генерических форм. Это симвастатины (вазилип, симгал, симвастол) и аторвастатины (аторис, тулип, торвакард), которые хорошо изучены в клинических исследованиях и обладают неплохой переносимостью и эффективностью в отношении снижения уровня ХС ЛПНП при значительно меньшей стоимости. Появление на российском фармацевтическом рынке доступных, терапевтически эквивалентных оригиналу генерических форм статинов дает возможность практическому врачу более активно контролировать уровень ХС ЛПНП у больных с дислипидемией [5–7].

Все препараты назначались в начальных или меньших суточных дозах: симвастатин 10–20 мг (рекомендуемая начальная доза 20–40 мг), аторвастиatin 10–20 мг (рекомендуемая доза 10–80 мг), розувастатин 5 мг (рекомендуемая доза 5–40 мг). Титрования дозы препарата не проводилось ни в одном случае.

Наши результаты сопоставимы с выводами московского исследования по статинам и европейской программы REALITY. В исследовании MSS чаще всего (в 45 % случаев) применялись начальные дозы симвастатина (10 мг в сутки), что позволяет снизить уровень ХС ЛПНП максимум на 25–28 %. По данным современных регрессионных исследований, этого явно недостаточно не только для стабилизации, но даже для замедления прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях. Помимо этого, лишь у 9 % больных дозы статинов титровались. В программе REALITY использование начальных доз статинов в большинстве европейских стран составило 80–95 % [4; 11].

В нашем исследовании неудовлетворительная ситуация выявлена с достижением целевых уровней липидов, которые были достигнуты на амбулаторном этапе только в 34 % случаев. Все больные имели сочетанную патологию (ГБ + ИБС; ГБ + ИБС + СД).

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы.

1. Гиперлипидемия среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет большое распространение: 83 % обследованных нами пациентов нуждались в гиполипидемической терапии.

2. Частота назначения гиполипидемической терапии остается невысокой: менее половины больных получают рекомендации по лечению статинами. Принадлежность к категории очень высокого 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистой патологии связана с более частым назначением статинов. Пациентам с изолированными ИБС и ГБ гиполипидемическая терапия рекомендуется реже всего.

3. Отсутствует дифференцированный подход к выбору препарата: все пациенты получают исключительно ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Большинство пациентов принимают генерические формы симвастатина и аторвастилина в начальных дозах без последующей титрации. Целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности достигаются только у трети пациентов.

4. В связи с использованием исключительно начальных доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сделать заключение о частоте развития и характере побочных эффектов терапии мы сочли невозможным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексанян Л. А. Статины и «бремя» цивилизации: доказанная выгода при атеросклеротических заболеваниях / Л. А. Алексанян, Е. Г. Силина // Рус. мед. журн. — 2011. — № 4. — С. 110–115.
2. Гиляревский С. Р. На пути к расширению границ клинического применения статинов / С. Р. Гиляревский // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 5. — С. 103–107.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации. IV пересмотр / разраб. Комитетом экспертов Всерос. науч. о-ва кардиологов (ВНОК). Секция атеросклероза. — М., 2009. — С. 2–19.
4. Основные результаты московского исследования по статинам / А. В. Сусеков, М. Ю. Зубарева, А. Д. Деев [и др.] // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 6 — С. 324–329.
5. Рандомизированное исследование «ФОРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг на уровень липидов, СРБ и фибриногена у больных ИБС и дислипидемией / А. В. Сусеков, М. Ю. Зубарева, М. И. Трипотень [и др.] // Рус. мед. журн. — 2006. — № 10. — С. 790–795.
6. Ростороцкая В. В. Оценка эффективности и безопасности длительного применения симвастатина у больных ИБС и дислипидемией в амбулаторных условиях / В. В. Ростороцкая // Рус. мед. журн. — 2008. — № 16. — С. 1060–1064.
7. Садовникова И. И. Статины — глобальное расширение сферы влияния / И. И. Садовникова, А. В. Струтынский // Рус. мед. журн. — 2008. — № 16. — С. 1045–1050.
8. Сусеков А. В. Вторичная профилактика атеросклероза: 30 лет применения ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы / А. В. Сусеков // Справ. поликлин. врача. — 2005. — Т. 5, № 6. — С. 11–16.
9. Сусеков А. В. Основные результаты московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey — MSS) / А. В. Сусеков. — М. : РКНПК МЗ РФ, 2005. — 112 с.

10. Armitage J. The Safety of Statins in Clinical Practice / J. Armitage // Lancet. — 2007. — № 370 (9601). — P. 1781—1790.

11. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID tria / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // The Journal of the American Medical Association. — 2006. — № 295 (13). — P. 1556—1565.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.1:615.9:546.49

АНАЛИЗ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Т. А. Созаева, Н. Ю. Лещанкина, А. А. Усанова

Проведенные исследования свидетельствуют о большой распространенности кардиальной патологии у больных с хронической профессиональной ртутной интоксикацией, причем наиболее часто встречаются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Раскрываются возможные резервы как обследования пациентов, длительно контактирующих с ртутью, так и их лечения.

Актуальность. В настоящее время большой интерес исследователей вызывает проблема изучения воздействия на организм человека неблагоприятных производственных факторов. В структуре профессиональной заболеваемости Республики Мордовия ведущее место принадлежит хронической профессиональной ртутной интоксикации (ХРПИ), которая составляет около 40 % от всех случаев [1].

Соединения ртути являются универсальными ингибиторами многих ферментных систем, что обуславливает полигранность ртутных поражений [4]. Чаще всего поражаются первая, костно-мышечная, пищеварительная, мочеполовая системы. Ряд авторов свидетельствуют о том, что испарения ртути приводят к более ранней манифестации и прогрессированию широко распространенных общих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [2; 7]. В связи с этим представляется актуальным изучить особенности кардиальной патологии при ХРПИ.

Цель работы — изучение распространенности и структуры заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц, страдающих ХРПИ (по данным Республиканского профпатологического центра).

Материалы и методы исследования.

Работа выполнена в Республиканском профпатологическом центре МУЗ «ГКБ № 5» г. о. Саранск в 2011—2012 гг. Обследовано 45 пациентов с клиническим диагнозом «хроническая профессиональная ртутная интоксикация». Программа обследования включала: изучение жалоб и анамнеза заболевания, профессионального маршрута; объективное обследование больных; проведение лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови на общий холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), сахар, креатинин, мочевину; анализ мочи на содержание ртути; электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию (ЭхоКС).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением статистических программ Microsoft Office XP и Excel, включая расчеты средних арифметических (M), ошибок средних арифметических ($\pm m$), оценку достоверности различий между группами по t -критерию Стьюдента

© Созаева Т. А., Лещанкина Н. Ю., Усанова А. А., 2013

(при $p < 0,05$ различия считались достоверными).

Результаты. Исследуемые пациенты, работники светотехнического производства, были распределены на 3 группы в зависимости от продолжительности контакта с ртутью: в первой группе она составила $18,2 \pm 1,4$ года, во второй — $27,5 \pm 2,2$, в третьей — $37,3 \pm 2,9$ года. Средний возраст пациентов первой группы составил $55,3 \pm 2,7$ года, второй — $56,2 \pm 1,5$, третьей группы — $56,7 \pm 1,7$ года. Таким образом, между исследуемыми группами пациентов не наблюдалось статистически достоверной разницы по возрастному критерию, но они отличались по длительности периода профессионального контакта с ртутью ($p < 0,05$).

Говоря о профессиональной принадлеж-

ности пациентов, отметим, что большинство из них были наладчиками и откачницами, то есть имели постоянное многочасовое взаимодействие с ртутью. Но с увеличением длительности контакта возрастает количество пациентов, профессиональные обязанности которых не сопряжены непосредственно с работой с ртутью (мастера, слесари-ремонтники, заместители начальников цехов). Если в первой группе подгруппа «другие профессии» составляла всего 6,7 %, то во второй — 13,3 %, а в третьей — 33,3 % ($p < 0,05$ по отношению к первой и второй группам). Таким образом, увеличение времени работы в условиях исследуемого производства приводит к появлению ХПРИ даже среди работников, чьи обязанности не связаны с непосредственным контактом с ртутью (рис. 1).

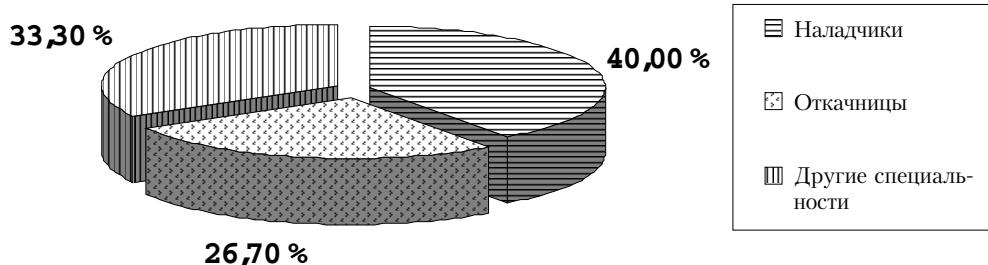


Рис. 1. Профессиональная структура третьей группы пациентов

ХПРИ во всех трех группах пациентов была представлена легкой и средней степенью тяжести. ХПРИ легкой степени имели 32 пациента (71,1 %), средней степени — 13 (28,9 %). В первой группе диагноз ХПРИ легкой степени тяжести был установлен у 80,0 % больных, во второй и третьей группах также преобладал этот диагноз — у 66,7 % пациентов из каждой группы. Диагноз ХПРИ средней степени тяжести выставлен у 20,0 % больных первой группы, во второй и третьей группах его имело одинаковое число пациентов — по 33,3 %. Таким образом, при увеличении длительности контакта с ртутью утяжеляется степень ХПРИ.

При исследовании кардиальной патологии в исследуемых группах выяснилось, что ее распространенность очень велика. Так, только 1 человек из первой группы (2,2 %) не имел сердечно-сосудистых заболеваний. Во второй и третьей группах у 100 % больных была диагностирована кардиальная па-

тология, причем с удлинением профессионального «ртутного» стажа возрастает число пациентов с органическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Подавляющее число пациентов имело артериальную гипертензию (АГ). Установлено, что ее распространенность возрастила в зависимости от продолжительности работы на предприятии. Так, в первой группе АГ диагностирована у 46,7 % пациентов, во второй — у 60,0, в третьей — у 86,7 % больных.

Вторым по распространенности кардиологическим заболеванием была ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наиболее часто она встречалась у пациентов третьей группы — в 66,7 % случаев, причем в этой группе преобладала стенокардия напряжения II функционального класса. Отмечена зависимость утяжеления клинических проявлений стенокардии напряжения от длительности ртутного контакта.

Известно, что продолжительное воздействие ртути приводит к формированию так называемых токсических кардиомиопатий, для диагностики которых особая роль отводится ЭКГ, анализу электролитного обмена, проведению фармакологических и функциональных проб с дозированной физической нагрузкой. В наших исследованиях ни в од-

ном случае мы не встретили диагноза токсической кардиомиопатии или миокардиодистрофии, несмотря на то, что нарушения ритма и ухудшение процессов реполяризации у больных регистрировались уже при снятии рутинной ЭКГ, а с увеличением стажа ртутного контакта они становились прогностически менее благоприятными (рис. 2).

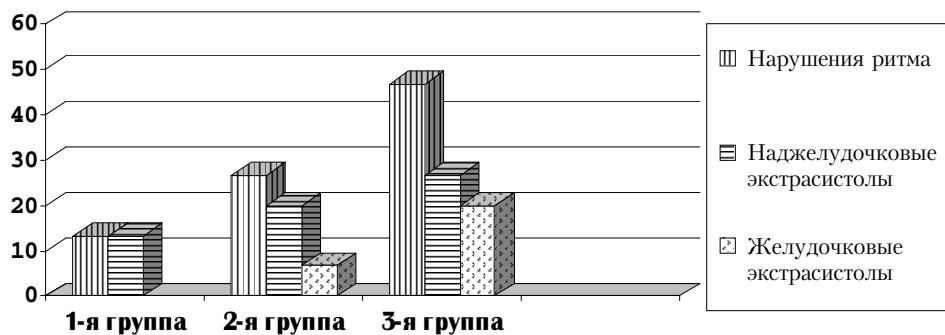


Рис. 2. Распространенность нарушений ритма в исследуемых группах, %

Известно, что длительное существование хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы приводит к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). В наших исследованиях степень тяжести ХСН возрастала от первой к третьей группе: ХСН I стадии в первой группе отмечена у 26,7 % больных, во второй — у 46,7, в третьей — у 53,3 %. ХСН IIА стадии в первой группе не была установлена, во второй группе диагностирована у 6,7 % больных, в третьей группе — у 20,0 %.

Ряд авторов свидетельствуют о том, что явления атеросклероза, коронарные наруше-

ния в 5–7 раз чаще диагностируются у пациентов, имеющих проявления меркуриализма, чем у лиц без ртутной интоксикации [1; 3]. Результаты наших исследований подтверждают рост дислипидемий с возрастанием ртутного стажа. В первой группе исследуемых уровень ХС превышал нормальные значения у 26,7 % пациентов, во второй — у 46,7 ($p < 0,05$). Наиболее часто высокий уровень ХС встречался среди пациентов третьей группы — в 60,0 % случаев. Повышение содержания ЛПНП, ТГ и снижение уровня ЛПВП также достоверно зависели от увеличения длительности контакта с ртутью (рис. 3).

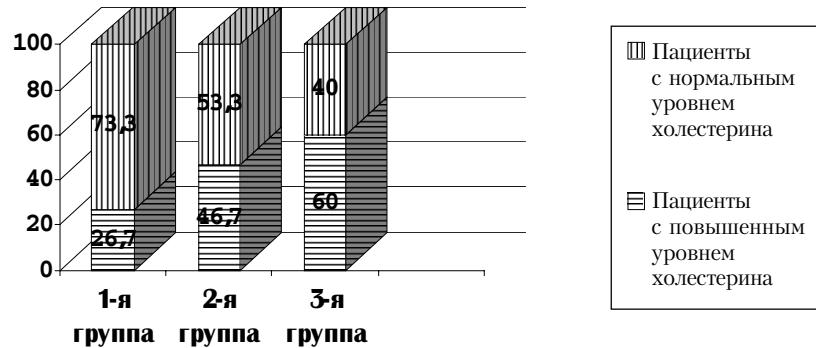


Рис. 3. Изменение уровня общего холестерина в исследуемых группах, %

Известно, что диастолическая функция наиболее чувствительна к нарушениям энергетического обмена кардиомиоцитов [2]. Учитывая наличие ХПРИ, приводящей к дестабилизации клеточных мембран и перегрузке кардиомиоцитов кальцием [1; 5], логично предположить нарушения диастолической функции в исследуемых группах больных. По данным ЭхоКС, диастолическая дисфункция I типа встречалась в первой группе у 26,7 % больных, во второй — у 40,0, а в третьей диагностирована уже у 60,0 % пациентов ($p < 0,05$). Гипертрофия левого желудочка также диагностировалась чаще в группах с длительным ртутным контактом. Она встречалась у 26,7 % пациентов первой группы, 40,0 % больных второй группы и у 60,0 % пациентов третьей группы ($p < 0,05$). Увеличение случаев диагностики гипертрофии левого желудочка от первой к третьей группе свидетельствует об ухудшении прогноза, так как наличие данной патологии является предиктором внезапной смерти [2].

При ХПРИ происходит активация симпатоадреналовой активности, что является пусковым фактором в развитии не только АГ, ИБС, но и ожирения и сахарного диабета [4]. Анализ индекса массы тела (ИМТ) у исследуемых пациентов свидетельствует, что в первой группе он был повышен у 86,7 % больных, во второй и третьей группах — у 80,0 % пациентов. Таким образом, не отмечено достоверной разницы в величине ИМТ ($p > 0,05$ между всеми группами). Это, вероятно, подтверждает то, что продолжительность ртутного контакта более 10 лет уже является фактором повышения ИМТ, а значит, развития в дальнейшем метаболического синдрома.

Работники производства, предполагающего длительный контакт с ртутью, должны получать лечение, направленное на снижение ртутной нагрузки на организм и лечение заболеваний, имеющихся у пациентов с ХПРИ [1; 2; 6]. Мы проанализировали лечение больных с ХПРИ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Наши исследования показали, что в качестве медикаментозной терапии использовались препараты, спо-

собствующие выведению ртути из депо (уни-тиол, тиосульфат натрия), в 95,6 % случаев, антиоксидантные препараты (милдронат, эмоксипин, мексидол, мексикор) — в 91,2, гипотензивные — в 82,4, антиангинальные — в 50,0, антиагреганты — в 55,0, диуретические препараты — в 26,4 % случаев. Ряд больных получали препараты с недоказанной эффективностью — АТФ, рибоксин (35,2 %). Витамины С и Е применялись в среднетерапевтических дозах, а не в массивных, как рекомендовано в случаях лечения больных с ХПРИ. К особенностям лечения кардиальной патологии обследуемых больных следует отнести то, что препараты, имеющие четкие патогенетические преимущества (бета-блокаторы и ингибиторы АПФ, содержащие сульфигидрильную группу), назначались достаточно редко. Так, бета-блокаторы получали всего около трети пациентов. Ингибиторы АПФ, содержащие сульфигидрильную группу, распределились следующим образом: каптоприл получали всего 8,9 % пациентов, зофеноприл не был назначен ни в одном случае.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о большой распространенности сердечно-сосудистой патологии у больных с ХПРИ, а также раскрывают возможные резервы как обследования пациентов, длительно контактирующих с ртутью, так и их лечения.

Выводы

1. В обследованной группе больных с ХПРИ выявлена высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии. Наиболее часто встречаются артериальная гипертензия (64,4 % случаев) и ишемическая болезнь сердца (44,4 %).

2. В структуре диагноза кардиальной патологии у исследованной группы больных отсутствует вторичная кардиомиопатия (миокардиодистрофия), обусловленная хронической ртутной интоксикацией.

3. Ведущим фактором распространенности и тяжести сердечно-сосудистых заболеваний при ХПРИ является продолжительность ртутного контакта, а не возраст пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аршинова Т. И. Результаты изучения профессиональной и производственно-обусловленной заболеваемости работников, контактирующих со ртутью / Т. И. Аршинова // Материалы научной конференции «Медицина труда на пороге XXI века». — СПб. : СПб МАПО, 2000. — С. 11–12.
2. Стressорное повреждение миокарда и его фармакотерапия / И. С. Заводская, В. В. Бульон, Л. К. Хныченко [и др.] // Тезисы III Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2009. — С. 264.

3. Кудаева И. В. Влияние химических веществ различной природы на показатели окислительно-стресса / И. В. Кудаева, Л. Б. Маснавиева // Медицина труда и пром. экология. — 2008. — № 1. — С. 17–24.
4. Кудаева И. В. Нарушения обмена липидов при воздействии токсических соединений различной природы как фактор риска развития производственно-обусловленных сердечно-сосудистых заболеваний у работающих / И. В. Кудаева, В. С. Рукавишников, Л. А. Бударина // Медицина труда. — 2010. — № 7. — С. 35–39.
5. Соседова Л. М. Биомоделирование ртутной нейроинтоксикации: морфологические и нейрохимические аспекты / Л. М. Соседова // Медицина труда и пром. экология. — 2009. — № 1. — С. 37–42.
6. Free Radicals : Key to Brain Aging and Heme Oxygenaseas a Cellular Response to Oxidative Stress / H. F. Poon, V. Calabrese, G. Scapagnini [et al.] // J. Oerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci. — 2007. — Vol. 59A. — P. 478–493.
7. Johansson E. Mercury in Blood Cells Altered Elemental Profiles. Toxic Events in Human Exposure / E. Johansson, U. Lindh // Biol. Trace Elem. Res. — 2005. — Vol. 12. — P. 309–321.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.373-008.64:577.125

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

И. С. Шибанова, Е. И. Ямашкина, Е. А. Пужаева,
Н. А. Липатова

Изучены показатели липидного спектра крови у больных сахарным диабетом 1-го типа, получающих человеческие генно-инженерные инсулины и аналоги человеческого инсулина. У всех пациентов были зафиксированы целевые значения общего холестерина сыворотки крови, а у пациентов, получающих комбинацию аналогов инсулинов на ультракороткого действия и человеческих генно-инженерных инсулинов средней продолжительности действия, отмечен более высокий уровень α -холестерина. Во всех клинических группах показатели функции печени были в пределах нормальных значений. У пациентов, получавших человеческие генно-инженерные инсулины, содержание малонового диальдегида было достоверно выше, чем у тех, кто получал аналоги или их комбинацию с человеческими генно-инженерными инсулинами.

Сахарный диабет (СД) повсеместно признан опаснейшим вызовом мировому обществу. СД стал первым неинфекционным заболеванием, всемирная угроза которого побудила ООН в 2006 г. принять резолюцию 61/225, призывающую все страны объединиться в борьбе с диабетом [1, с. 7].

Сахарный диабет (СД) 1-го типа является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, что объясняется его широкой распространенностью, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных. Это заболевание преимущественно лиц

молодого и среднего возраста, для которых перспективные жизненные планы и социальная адаптация являются чрезвычайно значимыми. Оно требует от пациента изменения образа жизни, стратегий своего поведения, умения управлять своим заболеванием [2, с. 3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире. По данным ВОЗ, в 2000 году ССЗ стали основной причиной смертности. В 1996 году в мире от ССЗ умерло 15 миллионов человек, и, по прогнозам экспертов, к

© Шибанова И. С., Ямашкина Е. И., Пужаева Е. А.,
Липатова Н. А., 2013

2020 году эта цифра может достичь 25 миллионов. В основе первичной и вторичной профилактики ССЗ лежат мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска ССЗ: низкой физической активности, ожирения, липидных нарушений, повышенного артериального давления, курения. Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеинов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме крови являются одними из важнейших факторов риска развития атеросклероза и связанных с ним осложнений.

Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века ингибиторов синтеза холестерина — статинов позволили существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой смертностью от ССЗ. Результаты клинических исследований с «твердыми» конечными точками и статинами послужили весомым обоснованием для расширения показаний к назначению статинов у больных с острым коронарным синдромом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, у лиц, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, у пожилых больных [1, с. 6].

При сахарном диабете нарушается не только метаболизм углеводов, но и транспорт липидов. Для больных с СД 2-го типа более характерно повышение уровня триглицеридов (ТГ), обусловленное поступлением в кровь избыточного количества свободных жирных кислот из жировой ткани. В ответ на это в печени усиливается образование липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Повышенная секреция в кровоток липопротеинов, богатых ТГ, при подавленном липолизе ведет к развитию выраженной гипертриглицеридемии. При СД 2-го типа также повышается концентрация атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности. Частицы ЛНП становятся мелкими и плотными, с повышенным содержанием холестерина (ХС) и более высокой склонностью к перекисному окислению. Установлено, что повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности на 1 ммоль/л у больных СД 2-го типа увеличивает риск развития ИБС на 55–57 % [3, с. 26].

Целью исследования явилось изучение особенностей липидного обмена у больных сахарным диабетом 1-го типа.

В исследовании приняли участие 30 больных обоего пола в возрасте от 16 до 45 лет с диагнозом «Сахарный диабет 1-го типа», поступивших на стационарное лечение в эндокринологическое отделение ГБУЗ РМ

«Республиканская клиническая больница № 4».

В зависимости от назначаемой сахароснижающей терапии больные были разделены на 3 группы по 10 человек в каждой.

1-ю клиническую группу (контрольную) составили пациенты, получающие монокомпонентные генно-инженерные инсулины: хумулин Н и хумулин Р (фирма «Эли Лилли»), протафан НМ и актрапид НМ (фирма «Ново Нордиск»).

Во 2-й клинической группе (исследуемой) больные получали аналоги инсулина пролонгированного действия: лантус (авентис), левемир («Ново Нордиск») в сочетании с аналогами ультракороткого действия: хумалог («Эли Лилли»), Новорапид («Ново Нордиск»).

Пациенты 3-й клинической группы (исследуемой) получали сочетание аналогов инсулина ультракороткого действия — хумалог («Эли Лилли») или новорапид («Ново Нордиск») и генно-инженерного инсулина — протафан НМ.

У всех пациентов определялись следующие показатели: содержание общего холестерина (ОХС) в плазме крови, α -холестерина, триацилглицеридов (ТАГ) — энзиматическим колориметрическим методом с помощью набора реагентов «Ольвекс Диагностикум» (С.-Петербург), β -липопротеидов (β -ЛП) при помощи диагностических наборов «Лахема» (Чехия); уровень билирубина, активность аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз — методом Райтмана — Френкеля. Определение уровня гликозилированного гемоглобина (Н bA_{1c}) проводилось методом боратного аффинного анализа на аппарате «Nusco Card Reader II». Уровень малонового диальдегида (МДА) рассчитывался с помощью набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов в сыворотке крови производства «Агат» (Москва). Активность каталазы в сыворотке крови определялась спектрофотометрическим методом по количеству разрушенной за 10 минут перекиси водорода.

Для оценки компенсации углеводного обмена и контроля лечения проведено сравнение уровня гликозилированного гемоглобина. В 1-й клинической группе уровень Н bA_{1c} составил $11,06 \pm 0,37\%$. Содержание Н bA_{1c} в исследуемых группах оказалось достоверно ниже, чем у пациентов контрольной группы: во 2-й клинической группе — $7,21 \pm 0,34\%$ ($p < 0,05$), в 3-й — $7,44 \pm 0,46\%$ ($p < 0,05$).

В 1-й клинической группе уровень общего билирубина составил $12,38 \pm 0,68$ мкмоль/л,

АЛТ — $0,28 \pm 0,06$ ммоль/ч · л, АСТ — $0,16 \pm 0,03$ ммоль/ч · л.

Во 2-й клинической группе достоверных различий относительно соответствующих показателей 1-й клинической группы не было: общий билирубин — $11,99 \pm 1,03$ мкмоль/л ($p > 0,05$), АЛТ — $0,28 \pm 0,03$ ммоль/ч · л ($p > 0,05$), АСТ — $0,19 \pm 0,05$ ммоль/ч · л ($p > 0,05$).

В 3-й клинической группе уровень общего билирубина был ниже показателя 1-й клинической группы и составил $9,96 \pm 1,17$ мкмоль/л ($p > 0,05$; $p_1 > 0,05$); АЛТ — $0,27 \pm 0,07$ ммоль/ч · л ($p > 0,05$; $p_1 > 0,05$); АСТ — $0,17 \pm 0,03$ ммоль/ч · л ($p > 0,05$; $p_1 > 0,05$).

У больных контрольной и исследуемых групп на фоне лечения было проведено сравнение уровня малонового диальдегида и активности каталазы сыворотки крови. В 1-й клинической группе уровень МДА составил $13,25 \pm 0,84$ мкмоль/л, активность каталазы — $0,23$ мкКат/с · л. У больных 2-й и

3-й клинических групп, получавших аналоги инсулина, было отмечено достоверно более низкое его содержание — $9,81 \pm 0,93$ и $9,15 \pm 0,57$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,05$). Активность каталазы в исследуемых группах была сопоставима с показателем в контрольной группе.

У больных 1-й клинической группы содержание ОХС в плазме крови составило $4,41 \pm 0,56$ ммоль/л, уровень α -ХС — $0,56 \pm 0,08$ ммоль/л, ТАГ — $0,65 \pm 0,07$ ммоль/л, β -ЛП — $35,2 \pm 2,26$ ед. (табл.).

Во 2-й клинической группе показатели липидного обмена достоверно не отличались от данных пациентов 1-й клинической группы, но уровень ОХС был ниже среднего показателя контрольной группы.

В 3-й клинической группе достоверно выше, чем в 1-й и 2-й клинических группах, был показатель α -ХС — $1,4 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,05$; $p_1 < 0,05$). Достоверных различий при оценке других показателей не выявлено.

Таблица

Сравнительная оценка показателей липидного спектра сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1-го типа

Показатель	1-я клиническая группа	2-я клиническая группа	3-я клиническая группа
ОХС, ммоль/л	$4,41 \pm 0,56$	$3,38 \pm 0,21$ $p > 0,05$	$3,37 \pm 0,19$ $p > 0,05; p_1 > 0,05$
α -ХС, ммоль/л	$0,56 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,08$ $p > 0,05$	$1,4 \pm 0,15$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$
ТАГ, ммоль/л	$0,65 \pm 0,07$	$0,66 \pm 0,14$ $p > 0,05$	$0,43 \pm 0,08$ $p > 0,05; p_1 > 0,05$
β -ЛП, ед.	$35,2 \pm 2,26$	$36,2 \pm 2,88$ $p > 0,05$	$35,9 \pm 0,81$ $p > 0,05; p_1 > 0,05$

Примечание. p — достоверность различия относительно соответствующих данных 1-й клинической группы, p_1 — достоверность различия относительно соответствующих данных 2-й клинической группы.

Заключение. При изучении липидного спектра сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1-го типа во всех клинических группах были отмечены целевые значения ОХС, ТАГ и β -ЛП сыворотки крови, однако содержание α -ХС у пациентов 1-й и 2-й клинических групп было понижено и только в 3-й клинической группе соответствовало целевым значениям. Таким образом, комбинация аналогов инсулина ультракороткого действия и человеческих генно-инженерных ин-

сулинов средней продолжительности действия способствует поддержанию более высокого уровня α -холестерина.

Также выявлено, что во всех клинических группах показатели функции печени были в пределах нормальных значений. У пациентов, получавших человеческие генно-инженерные инсулины, содержание МДА оказалось достоверно выше, чем у пациентов, получавших аналоги или их комбинацию с человеческими генно-инженерными инсулинами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — М. : Информполиграф, 2013. — 120 с.
2. Внутренняя картина болезни при сахарном диабете 1-го типа / П. И. Сидоров, И. А. Новикова, А. Г. Соловьев, Н. Н. Мулькова // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 3. — С. 3—6.
3. Рекомендации ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) : Приложение 3 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» (2009. — № 8(6)). — 58 с.

Поступила 07.12.2012.

НЕВРОЛОГИЯ

УДК 616.831-009.7-053.5(470.345)

СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕФАЛГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ШКОЛЬНИКОВ ГОРОДА САРАНСКА

И. В. Бойнова, Н. А. Цыганова

Немаловажной проблемой современной детской неврологии является рост частоты развития первичных форм головных болей у детей школьного возраста. В настоящем исследовании впервые была предпринята попытка собрать воедино сведения о распространенности и структуре цефалгий у подростков города Саранска.

В последнее время все большее число школьников обращается к врачам амбулаторно-поликлинического звена с жалобами на головную боль. В связи с увеличением учебных нагрузок в школе и повышением ритма жизни общества учащиеся нередко оказываются в условиях хронического стресса, и порой данные жалобы связаны с развитием астено-невротического синдрома. Но нередко цефалгии обусловлены развитием первичных форм головных болей, требующих назначения медикаментозной и поведенческой терапии. Особого внимания требуют учащиеся 9–11-х классов в связи с большими нагрузками и стрессовыми ситуациями, связанными с проведением единого государственного экзамена.

Целью настоящего исследования было изучение структуры и распространенности цефалгического синдрома у школьников города Саранска. Соответственно поставленным целям решались следующие задачи:

- 1) исследовать частоту встречаемости цефалгий среди школьников;
- 2) изучить структуру цефалгического синдрома у детей;
- 3) выявить предполагаемые причины возникновения головной боли;
- 4) выявить и оценить наличие у школьников симптомов невротической депрессии и тревожности;
- 5) сделать вывод о влиянии выявленных

нарушений на повседневную активность и успеваемость школьников.

Материалы и методы исследования. В ходе работы проводилось анонимное анкетирование детей 13–18 лет с помощью анкеты, позволяющей оценить характер головной боли у школьников. Также исследуемым предлагалась госпитальная шкала тревоги и депрессии, разработанная A. S. Zigmond и R. P. Snaith в 1983 г. для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги.

В анкетировании приняли участие 184 школьника (53 % мальчиков и 47 % девочек). Из них 169 чел. (92 %) предъявили жалобы на головную боль и только у 15 (8 %) подобных жалоб не было. Выявлено, что у 53 % детей цефалгия носит характер головной боли напряжения, у 34 % — мигренозная головная боль и у 13 % — сочетанная ее форма.

Что касается формы головной боли и половой принадлежности ребенка, оказалось, что у большей половины мальчиков встречается головная боль напряжения — 53 % (46 чел.), на 2-м месте выявлена мигрень — 32 % (28 чел.), сочетанная головная боль зарегистрирована у 13 школьников — 15 %.

У девочек также чаще встречается головная боль напряжения — 52 % (43 чел.), мигрень — у 35 % (29 чел.) и на долю сочетанной формы приходится 12 % (10 чел.). Кластерной головной боли не было выявлено ни у

© Бойнова И. В., Цыганова Н. А., 2013

мальчиков, ни у девочек. Полученные данные не отличаются от статистических данных по России в целом.

Головная боль напряжения выявлена у 89 обучающихся, 52 % из которых мальчики и 48 % — девочки.

При анализе результатов тестов, предложенных школьникам для выявления тревожности, установлено, что у 13 % мальчиков и 30 % девочек есть эти симптомы. Субклинически и клинически выраженная тревога у школьников женского пола встречается в 2,5 раза чаще (25 и 5 % случаев у девочек и 11 и 2 % случаев у мальчиков). Депрессивная симптоматика выявлена у 15 % мальчиков и 32 % девочек.

У 9 % опрошенных успеваемость отличная, у 71 % — хорошая, у 20 % — удовлетворительная. К сожалению, спортом занимаются лишь 39 %, принявших участие в анкетировании. Хобби имеют всего 5 % школьников (игра на фортепиано, рисование). Занимаются с репетитором 32 % обучающихся. В компьютерные игры играют ежедневно от 1 до 6 часов 40 % школьников, периодически — 32 %, в подавляющем большинстве случаев это мальчики; 28 % не играют совсем, преимущественно это девочки.

На выполнение домашнего задания школьники затрачивают от 1 до 5 часов. Максимальное время зафиксировано у девочек. На сон школьники тратят в среднем от 5 до 10 часов в сутки, причем минимальная продолжительность сна отмечена у мальчиков. Установлено, что чем меньше продолжительность сна, тем больше вероятность развития признаков тревоги и депрессии. Кроме того, нарушения режима и структуры сна имеют 40 % учеников, преимущественно мальчики; 25 % детей указали на позднее засыпание, 15 % — на раннее пробуждение.

Раздражительность разной степени выраженности зарегистрирована у 85 % школьников, жалобы на слабость предъявляют 82 % детей, на неспособность сосредоточиться — 88 %, головокружение отмечает каждый второй ученик с головной болью напряжения. 75 % школьников делятся своими проблемами с родителями и друзьями.

Головная боль по типу мигренозных пароксизмов выявлена у 57 обучающихся, несколько чаще у девочек (49 % мальчики и 51 % девочки), что характерно для данной формы головной боли в подростковом возрасте.

По результатам проведенного нами опроса было установлено, что занятость школьников, страдающих мигренью, в спортивных секциях в среднем составляет 39 %, музыкальную школу посещают 11 % (все девочки). С репе-

тиром занимается каждый второй ребенок, в подавляющем большинстве это девочки. За компьютерными играми от 1 до 4 часов ежедневно проводит каждый третий школьник, преимущественно мальчики. Совсем не интересуются этим 42 % школьников, среди них в 3 раза больше девочек. Интересен факт, что социальные сайты («ВКонтакте», «Одноклассники») посещают 83 % учеников, причем тратят на это от 1 до 5 часов ежедневно без статистически значимой разницы между полами, а вот на свежем воздухе гуляют ежедневно только 56 % школьников с мигренью, в 56 % случаев это мальчики.

Выявлено, что 9 % опрошенных учатся на «отлично», 74 % — на «хорошо», 17 % — на «удовлетворительно». На подготовку домашнего задания мальчикам требуется от 1 до 4 часов, девочкам — от 2 до 5 часов.

При анализе результатов тестов, предложенных школьникам для выявления тревожности, установлено, что у 82 % мальчиков с мигренью симптомы тревожности отсутствуют, у девочек этот показатель меньше на 20 %. Субклинические признаки тревоги выявлены как у мальчиков, так и у девочек (18 и 21 % соответственно). Клинически выраженная тревога наблюдается только у 17 % девочек. Субклинически и клинически значимые признаки депрессии наблюдаются у 8 школьников с головной болью по типу мигренозных атак, основную долю которых составляют девочки. У подавляющего большинства детей (92 % мальчиков и 80 % девочек) симптомов депрессии не выявлено.

На нарушение сна жалуются 42 % школьников с головной болью по типу мигрени, 20 % из них указывали на поверхностный сон, 16 % — на позднее засыпание, 14 % — на раннее пробуждение.

Раздражительность разной степени выраженной зарегистрирована у 86 % школьников с головной болью по типу мигрени, в основном это девочки. Жалобы на слабость предъявляют 84 % школьников, преимущественно мальчики, на неспособность сосредоточиться — 90 %. Головокружение и ухудшение зрения отмечает каждый второй ученик, причем девочки в 2 раза чаще.

38 % школьников с мигренью высказались о предполагаемой причине своей головной боли. 60 % из них указали на наследственно-семейную предрасположенность, 5 % — на перенесенное сотрясение головного мозга, 5 % — на измененное артериальное давление, 5 % подростков предполагают наличие у себя серьезного заболевания.

Как уже отмечалось, из всех детей, принявших участие в анкетировании и указавших на

наличие у них головной боли, 13 % страдают сочетанной ее формой. 17 % этих ребят учатся на «отлично», 78 % — на «хорошо», 5 % — на «удовлетворительно». В спортивных секциях занимаются 52 % опрошенных, мальчиков среди них в 2 раза больше.

Четверть обучающихся занимаются с репетиторами. В компьютерные игры играют от 1 до 4 часов ежедневно 30 % школьников, преимущественно мальчики; 34 % не играют совсем. Социальные сайты («ВКонтакте», «Одноклассники») посещают 78 % школьников, причем мальчики от 1 до 2 часов, а девочки — от 1 до 8 часов ежедневно.

У половины девочек с сочетанной головной болью выявлены клинически выраженные симптомы тревожности. Субклинические признаки чаще встречаются у мальчиков — 15 %. Отсутствие симптомов наблюдается у 77 % мальчиков и только у 40 % девочек.

У девочек клинически выраженная депрессия встречается почти в 3 раза чаще, чем у мальчиков, — в 30 % случаев, субклинические ее признаки наблюдаются, наоборот, чаще у мальчиков. У 69 % мальчиков и 60 % девочек депрессивной симптоматики не зафиксировано.

Нарушения режима и структуры сна имеют 30 % школьников с сочетанной головной болью, 9 % из которых указали на позднее засыпание, 9 % — на ранее пробуждение, 12 % — на поверхностный сон. Большинство детей беспокоят слабость, раздражительность (91 %) и головокружение (74 %).

Было установлено, что почти все ученики средних и старших классов жалуются на головную боль, причем наиболее распространена головная боль напряжения, несколько реже

встречается мигрень и у каждого десятого ребенка зафиксирована сочетанная форма головной боли.

Менее половины детей занимаются спортом и только 5 % имеют какое-либо увлечение, обычно это занятие музыкой или рисованием; 40 % детей ежедневно проводят от 1 до 6 часов за компьютерными играми, среди них больше мальчиков. На подготовление уроков ежедневно у современных школьников уходит от 2 до 6 часов. На сон некоторые дети тратят не более 5 часов в сутки. Отмечено, что при уменьшении продолжительности сна растет частота тревожных расстройств. 40 % учеников имеют нарушения режима и структуры сна.

Каждый третий ребенок занимается по одному или нескольким предметам с репетиторами. Большинство детей учится на «хорошо» (71 %) и только каждый девятый — на «отлично». На прогулку регулярно выходит лишь половина подростков.

Тревожная и депрессивная симптоматика у девочек встречается в 2 раза чаще. Подавляющее большинство детей предъявляли жалобы на раздражительность, слабость и неспособность сосредоточиться.

Очевидна необходимость более детально-го обследования школьников с различными формами головной боли, нормализации режима дня учащихся, регулярных прогулок на свежем воздухе и проведения в большинстве случаев медикаментозной и поведенческой коррекции. Весьма перспективными представляются внедрение дополнительных оздоровительных мероприятий и занятия с психологом на базах средних общеобразовательных учебных заведений нашего города.

Поступила 14.11.2012.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДЕФЕКТА У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

И. Ф. Коротина, О. И. Игнатьева

Проведено исследование неврологического статуса и особенностей когнитивных функций у больных с рассеянным склерозом. Выявлены различия частоты встречаемости в зависимости от возраста и пола, преобладание церебральной формы заболевания, определен уровень дефекта по шкале Куртцке, установлены особенности когнитивных функций.

Рассеянный склероз — это хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание нервной системы с множественными очагами поражения в центральной нервной системе, характеризующееся началом болезни в молодом возрасте, протекающее с обострениями и ремиссиями или прогредиентно [1, с. 4]. Среди неврологических заболеваний центральной нервной системы по распространенности рассеянный склероз занимает четвертое место после церебрального инсульта, эпилепсии и паркинсонизма и относится к числу наиболее часто встречающихся поражений нервной системы из группы демиелинизирующих заболеваний [2, с. 3].

Основными проявлениями при данном заболевании являются двигательные и координаторные нарушения. Проблемы с осуществлением умственной деятельности имеются примерно у половины больных рассеянным склерозом. В большинстве случаев они выражаются в заторможенности мышления, а также снижении способности концентрировать внимание и память. Примерно у 10 % людей с этим заболеванием такие нарушения принимают выраженную форму, значительно ограничивая их способность к выполнению повседневных бытовых задач.

Целью работы явилось изучение клинических особенностей больных с рассеянным склерозом. Во время исследования решались следующие задачи:

1) оценка неврологического статуса больных, выявление характерных особенностей заболевания;

2) проведение сравнительного анализа показателей интеллекта при различных формах данной патологии.

Нами проведено исследование неврологического статуса и особенностей когнитивных функций (памяти и внимания) у 30 боль-

ных с рассеянным склерозом (21 женщина и 9 мужчин), находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении Республиканской клинической больницы Республики Мордовия в 2012 г. Возраст больных от 20 до 65 лет. В ходе исследования учитывались форма и длительность заболевания.

Анализ полученных результатов показал, что у женщин (70 %) заболевание встречается чаще, чем у мужчин (30 %). Наибольшее количество случаев выявляется в возрасте от 20 до 29 и от 30 до 39 лет — 10 и 8 человек соответственно в каждой группе (33 и 27 %).

С целью оценки функционального дефекта применялась расширенная шкала нарушения жизнедеятельности Куртцке; при изучении когнитивных функций применялись следующие методики: заучивания десяти слов, Мюнстерберга, исключения понятий. Показатели когнитивных функций сравнивались с показателями контрольной группы.

При анализе неврологического статуса у больных с рассеянным склерозом устанавливали неврологический дефицит в зависимости от формы и длительности заболевания. При церебральной его форме у больных с длительностью заболевания до пяти лет отмечались признаки поражения зрительного нерва у четырех (13 %) пациентов, тройничного — у трех (10 %) и лицевого — у одного (3 %) пациента; с давностью заболевания более пяти лет поражение зрительного нерва наблюдалось у 12 (40 %) больных, тройничного — у семи (23 %) и лицевого — у пяти (17 %).

Жалобы на общемозговую симптоматику отмечались у всех 19 больных церебральной формой: у 4 (21 %) — с давностью заболевания до пяти лет и у 15 (79 %) — более пяти

лет. По шкале Куртцке минимальный функциональный дефект наблюдался у 13 больных (68 %) с данной формой, умеренный — у 6 (32 %).

При мозжечковой форме у всех больных выявлена неустойчивость в позе Ромберга. У двух больных с длительностью заболевания до пяти лет отмечены атаксия и неустойчивость в позе Ромберга и у одного — интенционный трепет и нистагм; скандированная речь не наблюдалась. У четырех пациентов с давностью заболевания более пяти лет отмечались неустойчивость в позе Ромберга и интенционный трепет, у трех из них — также атаксия и нистагм и у одного — скандированная речь. По шкале Куртцке умеренный функциональный дефект наблюдался у всех больных с данной формой.

При спинальной форме у одного больного с длительностью заболевания до пяти лет отмечались нижний спастический парапарез, отсутствие брюшных рефлексов, снижение чувствительности при отсутствии расстройств тазовых функций. У трех пациентов с давностью заболевания более пяти лет выявлены нижний спастический парапарез, потеря чувствительности, а у двух из них наблюдались отсутствие брюшных рефлексов, расстройство функций тазовых органов. По шкале Куртцке умеренный функциональный дефект наблюдался у всех больных с данной формой.

Со стволовой формой был обследован один больной с длительностью заболевания до пяти лет, у которого отмечались диплопия, дисфония и дисфагия, что оценено по шкале Куртцке как минимальный функциональный дефект.

При исследовании когнитивных функций с помощью методики 10 слов установлено снижение всех типов памяти у больных по сравнению с контрольной группой: слуховой — на 25 %, зрительной — на 27 %, моторно-слуховой — на 25 %, комбинированной — на 41 %. Так, среднее количество воспроизведенных ими слов по всем четырем наборам равно 4,9 (у здоровых лиц оно составляет 6,9). Установлено, что преобладающими типами памяти у больных являются слуховая и моторно-слуховая (средний коэффициент моторно-слуховой памяти 0,42), наиболее низкие показатели отмечены по комбинированной памяти (средний коэффициент 0,39). В контрольной группе преобладающим типом явилась моторно-слуховая память (средний коэффициент 0,72), а наиболее низкие значения также установлены по комбинированной памяти (0,67).

Как у женщин, так и у мужчин преобла-

дает моторно-слуховая память (средние коэффициенты 0,56 и 0,53); в контрольной группе у мужчин преобладает слуховой тип (средний коэффициент 0,74), а у женщин — моторно-слуховой (0,71).

В возрастных категориях от 20 до 29 лет у больных отмечено преобладание зрительного типа памяти, от 30 до 39 лет — слухового, а в более старших возрастных группах — моторно-слухового. В контрольной группе в возрастной категории от 30 до 39 лет преобладающим типом памяти является зрительный, а в остальных группах — моторно-слуховой. У пациентов с длительностью заболевания до пяти лет отмечаются более высокие коэффициенты всех типов памяти, чем у лиц с большей его длительностью. У больных с церебральной и стволовой формами преобладающим типом памяти является моторно-слуховой, при мозжечковой — слуховой, при спинальной — зрительный.

Для оценки избирательности, концентрации внимания и помехоустойчивости использовалась методика Мюнстерберга. В результате выявлено, что больными выделялось в среднем 6,6 слова (показатель чистой производительности работы — Е) из 27, содержащихся в стимульном материале. Это на 46 % меньше по сравнению с показателями в контрольной группе — 14,4 слова. Количество неверно выделенных слов — коэффициент ошибок в группе больных — составил 0,7 на одного человека, в то время как среди здоровых лиц — 0,5. У мужчин среднее количество выделенных слов — 6,3, у женщин — 7,8, тогда как в группе контроля этот показатель более высокий — 14,5 и 13,7 соответственно.

По возрастным категориям обследованных пациентов наиболее высокое значение Е (9,4) отмечается в группе от 20 до 29 лет, а далее с увеличением возраста прослеживается тенденция к снижению данного показателя. В группе старше 50 лет он составляет лишь 5,2. В контрольной группе наиболее высокий показатель Е установлен также в возрастной категории от 20 до 29 лет — 15,8, а наименьшее значение — в группе старше 50 лет (12,5), что, однако, выше, чем в группе больных.

У пациентов с длительностью заболевания до пяти лет показатель Е равен 9,4, более пяти лет — 6,5. Самый высокий показатель Е отмечен у больных со стволовой формой — 9,5, а самый низкий — 6,8 у пациентов с церебральной формой. У лиц с мозжечковой и спинальной формами этот показатель равен 8,7 и 7,6 соответственно.

Для изучения уровня процесса обобще-

ния использовалась методика исключения понятий. Преобладающим уровнем в группе обследованных пациентов является средний (встречается у 17 человек), а в контрольной группе – высокий (14 человек). Как у женщин, так и у мужчин преобладает средний уровень процесса обобщения (56 и 50 % соответственно); в контрольной группе у мужчин средний и высокий уровни процесса обобщения отмечены в 63 % случаев, а у женщин преобладает высокий уровень (43 %).

В возрастных категориях от 20 до 29 и от 30 до 39 лет среди больных отмечено преобладание среднего уровня процесса обобщения, а в более старших возрастных группах – низкого уровня. В контрольной группе в возрастной категории от 20 до 29 лет приоритетным является высокий уровень процесса обобщения, в возрастных группах от 30 до 39 лет и от 40 до 49 лет – высокий и средний уровни, а у лиц старше 50 лет преобладает средний уровень. У семи пациентов из девяти с длительностью болезни до пяти лет отмечается средний уровень процесса обобщения, а у больных с давностью заболевания более пяти лет преобладают средний и

низкий уровни. Средний уровень процесса обобщения являлся преобладающим и не зависел от клинической формы.

Таким образом, установлено, что рассеянный склероз чаще встречается у женщин (70 %) в возрастных категориях от 20 до 39 лет (57 %). У больных преобладает церебральная форма (63 %), характеризующаяся наличием общемозговых симптомов и поражением черепных нервов, преимущественно зрительного. Давность заболевания усугубляет неврологическую симптоматику. При оценке функционального дефекта с помощью расширенной шкалы нарушения жизнедеятельности Куртцке выявлены минимальный и умеренный дефекты. Преобладающим типом памяти у больных является моторно-слуховой. Выявляется снижение показателей внимания в два раза по сравнению с показателями в контрольной группе, причем более высокие значения отмечены у больных со стволовой формой, низкие – при церебральной. Преобладающим уровнем процесса обобщения является средний. Давность заболевания оказывает неблагоприятное воздействие на когнитивные функции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусев Е. И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е. И. Гусев, И. А. Завалишин, А. Н. Бойко. – М. : Миклоди, 2004. – 540 с.
2. Гусев Е. И. Рассеянный склероз : достижения десятилетия / Е. И. Гусев, А. Н. Бойко // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 4. – С. 4–13.

Поступила 14.11.2012.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНО-МНЕСТИЧЕСКИЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УСПЕШНОЙ ЛИЧНОСТИ

И. В. Бойнова, Е. В. Сапарева

В последние годы все большее внимание уделяется оценке интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных особенностей детей разного возраста, формирующихся в процессе сложного взаимодействия биологических и социальных факторов, с целью определения возможности их обучения в школах для одаренных и дальнейшего прогнозирования уровня их будущих достижений, но практически не встречается таких исследований у здоровых взрослых людей. Между тем полученная в результате подобного рода исследований информация дает возможность определить различные особенности той или иной личности, которые в совокупности создают особый тип поведения, характера и социального статуса, влияющих на возможности адаптации человека в современном обществе и профессиональную успешность и позволяют рассматривать личность в структуре общественных отношений.

Целью настоящего исследования было изучение интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных особенностей успешных людей Республики Мордовия.

Соответственно поставленным целям решались следующие задачи.

1. Исследовать интеллектуально-мнестические функции известных представителей различных категорий взрослого населения Республики Мордовия.

2. Изучить психоэмоциональные характеристики анкетируемых лиц.

3. Выявить и провести сравнительный анализ интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных особенностей преуспевающих людей по сравнению с добившимися меньших успехов в сфере науки, бизнеса, искусства, спорта, учебы и общественной деятельности.

4. Выявить возможные причины появления данных особенностей.

5. Сделать вывод о влиянии интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных функций на адаптационные процессы у людей в современном обществе.

Материалы и методы исследования. В ходе выполняемой работы проводилось анкетирование успешных представителей различных категорий взрослого населения Республики Мордовия.

Для оценки интеллектуально-мнестических функций, как качественно, так и количественно, использовался сокращенный вариант методики Амтхаузера, разработанный А. Н. Ворониным и С. Д. Бирюковым. Для

оценки психоэмоциональных свойств личности применялись шкала тревоги Тейлора, шкала оценки потребности в достижении и мотивации одобрения Д. Крауна и Д. Марлоу, тест на выявление уровня самооценки А. М. Карелина. Также исследуемым была предложена анонимная анкета, в которой указывались пол, возраст, образование, профессия, семейное положение, а также предлагалось ответить на вопрос, считают ли опрошенные себя счастливыми людьми.

В исследовании приняли участие 120 представителей различных профессий в возрасте от 17 до 67 лет. Из них 60 человек — это известные представители следующий категорий населения: 1) научные работники; 2) спортсмены; 3) представители сферы искусства; 4) бизнесмены; 5) общественные деятели. Остальные 60 человек — это наименее успешные представители различных профессий.

В ходе исследования наиболее высокий уровень интеллекта был выявлен у представителей научной сферы — общий уровень интеллекта у них выше нормы и составляет в среднем 40,4 балла. Структура интеллекта у представителей данной популяции однородна, так как все показатели превышают нормальные.

Несколько ниже результаты у успешных личностей в области искусства: общий уровень интеллекта — 38,8 балла с преобладанием вербального и пространственного мышления. Также высокий уровень интеллекта у людей, занимающихся активной общественной

© Бойнова И. В., Сапарева Е. В., 2013

ной деятельностью, — 38,6 балла, структура интеллекта однородна. Средний его уровень выявлен у успешных людей в сфере бизнеса — 35,5 балла, преобладает числовой компонент.

Уровень интеллекта на границе со средним значением обнаружен у людей, добившихся успехов в спорте, — 31,5 балла, структура их интеллекта однородна. У людей различных профессий, добившихся гораздо меньших успехов, уровень интеллекта низкий (28,7 балла), структура его однородна.

Нормальная самооценка выявлена у подавляющего большинства представителей сферы искусства и общественной деятельности. 38 % спортсменов и 20 % бизнесменов имеют завышенную самооценку, 17 % опрошенных, занимающихся наукой, и 33 % из категории менее успешных людей имеют заниженную самооценку.

Наиболее целеустремленными оказались представители бизнеса. Мотивация достижения у них в 40 % случаев высокая, еще в 40 % средняя и в 20 % случаев низкая. Несколько ниже показатели мотивации достижения у спортсменов: у 25 % высокий уровень, у 62 % средний, у 13 % низкий. 20 % успешных личностей в искусстве имеют высокий уровень мотивации достижения, 60 % — средний, 20 % — низкий. Однаковые результаты выявлены у научных работников и людей, занимающихся активной общественной деятельностью: 50 % из них имеют средний уровень мотивации достижения и 50 % — низкий. У людей, не имеющих особых достижений в профессии, уровень мотивации достижения в 17 % случаев средний, а в 83 % — низкий.

Получены интересные результаты при исследовании уровня мотивации одобрения (стремления заслужить одобрение значимых для конкретного человека людей). Больше остальных стремятся заслужить одобрение деятели искусства: высокий уровень у них выявлен в 20 % случаев, 40 % опрошенных имеют средний уровень и 40 % — низкий. Высокого уровня мотивации одобрения у других категорий исследуемого населения не зафиксировано. Средние показатели по данному параметру имеют 75 % спортсменов, низкие — 25 %. У половины опрошенных из числа людей, занимающихся активной общественной деятельностью, а также у менее успешных представителей различных профессий средний уровень мотивации одобрения, у второй половины зарегистрирован низкий уровень. Что касается испытуемых из сферы бизнеса, то у них в 40 % случаев определяется средний уровень мотивации одобрения, а в 60 % — низкий. Удивительно, но меньше ос-

тальных заинтересованы в одобрении окружающих люди, добившиеся высот в науке. Все опрошенные из этой группы имеют низкий уровень мотивации одобрения.

Наиболее высокий уровень тревоги выявлен у людей, не добившихся значительных успехов, а также у научных работников. У трети ученых определяется высокий уровень тревоги, у трети — средний с тенденцией к высокому и у трети — средний с тенденцией к низкому.

Однаковыми оказались результаты у бизнесменов и деятелей искусства: высокий уровень тревоги у 20 %, средний с тенденцией к высокому — у 20 %, средний с тенденцией к низкому — у 40 %, низкий уровень — у 20 % опрошенных. Люди, занимающиеся активной общественной деятельностью, чуть меньше склонны к тревоге. Высокий ее уровень обнаружен у 17 %, средний с тенденцией к высокому — у 33 %, средний с тенденцией к низкому — у 33 %, низкий — у 17 %.

Наименее подвержены стрессам спортсмены. В данной группе в 24 % случаев наблюдался средний уровень тревоги с тенденцией к высокому, в 38 % — средний с тенденцией к низкому и оставшиеся 38 % — это люди с низким уровнем тревоги.

На основании полученных результатов можно сделать определенные выводы в отношении интеллектуально-мнестических и психоэмоциональных особенностей по каждой категории опрошенных.

Представители научной сферы обладают наиболее высоким уровнем интеллекта, причем по всем его компонентам. В большинстве случаев (83 %) это люди с нормальной самооценкой, однако 17 % из них имеют заниженную самооценку, несмотря на высокие достижения в науке. Практически все опрошенные из этой категории имеют средний или низкий (на границе со средним) уровень мотивации достижения и низкий уровень мотивации одобрения. Отрицательным моментом явилось обнаружение высокого уровня тревоги у трети научных работников, остальные имеют средний его уровень.

У спортсменов выявлен низкий (на границе со средним) уровень интеллекта. Особенностью данной группы является также наличие завышенной самооценки у 38 % опрошенных (у оставшихся 62 % спортсменов самооценка средняя) и высокий уровень мотивации достижения у 25 % (62 % имеют среднюю мотивацию достижения, 13 % — низкую). Мотивация одобрения средняя у 75 % анкетируемых, у 25 % — низкая. Кроме того, успешные люди из области спорта менее других подвержены стрессам, так как в 38 %

случаев у них наблюдается низкий уровень тревоги, в остальных случаях — средний.

Особенностями успешных людей, занимающихся общественной деятельностью, являются высокий уровень интеллекта, нормальная самооценка у всех представителей данной категории и высокая вариабельность подверженности стрессам (по 17 % опрошенных имеют высокий и низкий уровень тревоги, по 33 % — средний уровень с тенденцией к низкому и высокому). Мотивация достижения преимущественно средняя либо низкая на границе со средней. Мотивация одобрения у половины обследованных средняя, в остальных случаях низкая.

Представители сферы искусства имеют высокий уровень интеллекта с преобладанием вербального и пространственного компонентов, среднюю самооценку. Особенностью данной категории людей является значительный разброс результатов по другим параметрам. Так, низкую и высокую мотивацию достижения имеют по 20 % из числа опрошенных, а оставшиеся 60 % — это люди со средней целеустремленностью. Практически с одинаковой частотой в данной группе выявляется мотивация одобрения низкого, среднего и высокого уровня. Уровень тревоги тоже резко отличается у всех представителей данной группы.

Подавляющее большинство бизнесменов имеют средний уровень интеллекта с преобладанием числового компонента. Каждый пятый из них имеет завышенную самооценку. Интересным является тот факт, что представители бизнес-элиты являются наиболее целеустремленными (в 40 % случаев — вы-

сокий уровень мотивации достижения), в то время как одобрение окружающих людей для них не имеет большого значения (у 60 % низкий уровень мотивации одобрения). В этой группе определяется достаточно высокая подверженность стрессам (по 20 % высокий, низкий и средний уровень с тенденцией к высокому, оставшиеся 40 % — средний уровень с тенденцией к низкому).

Отличительной особенностью людей, не добившихся успеха в профессиональной деятельности, является низкий уровень интеллекта, чаще, чем в остальных группах, заниженная самооценка (33 %) и низкий уровень мотивации достижения (83 %). Кроме того, эта категория исследуемых больше других подвержена стрессам. Уровень мотивации одобрения особенностей не имеет — в половине случаев он средний, в остальных низкий.

Если сравнивать в целом людей успешных и тех, у которых нет каких-либо значительных достижений в профессиональной деятельности, то принципиальным отличием является гораздо более высокий уровень интеллекта в первой группе, а также заниженная самооценка и низкий уровень мотивации достижения у представителей второй группы.

На вопрос о счастье не добившиеся успеха в профессиональной деятельности в 100 % случаев отвечали, что несчастливы. 35 % успешных людей ответили, что счастливы, к коим отнесли себя абсолютно все спортсмены, 15 % воздержались от ответа, а половина ответили отрицательно. Грустно констатировать тот факт, что среди несчастных людей больше всего оказалось научных работников.

Поступила 15.11.2012.

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО И ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

УДК 618.36-002:615.37

КЛЕТОЧНАЯ ИММУНОЛОГИЯ У БЕРЕМЕННЫХ В НОРМЕ И ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НEDОСТАТОЧНОСТИ

**Н. А. Ляличкина, Г. В. Фоминова, Н. В. Савельева,
И. С. Власов, С. В. Экомаскин**

Возможность нормальной функции репродуктивной системы у здоровых женщин детородного периода обеспечивается наличием иммунологических барьеров и нормальным функционированием иммунорегуляторных механизмов. В работе были изучены показатели иммунного статуса беременных с хронической плацентарной недостаточностью. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогностически значимыми предикторами развития хронической плацентарной недостаточности являются повышение содержания естественных киллеров и В-лимфоцитов в периферической крови и плаценте беременных. Кроме того, были экспериментально доказаны активация плацентарных макрофагов и повышение активности фагоцитоза и комплемента.

Введение. Возможность нормальной функции репродуктивной системы у здоровых женщин детородного периода обеспечивается наличием иммунологических барьеров и нормальным функционированием иммунорегуляторных механизмов [1]. В качестве предикторов развития подобных нарушений могли бы выступать отдельные иммунологические показатели, что в свою очередь позволило бы выделить беременных в группы вероятного риска по развитию фетоплацентарной недостаточности [4; 5].

Цель исследования: изучить некоторые показатели иммунного статуса беременных с хронической плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы. Были обследованы 30 женщин со сроком беременности 36–41 неделя в возрасте от 18 до 39 лет с хронической плацентарной недостаточностью (ХПН), находившихся на стационарном лечении в отделениях патологии беременности ГБУЗ РМ «Родильный дом», и 30 пациенток на аналогичных сроках с физиологическим

текущим беременности. Субпопуляционный состав мононуклеаров периферической крови и плаценты здоровых беременных и беременных с ХПН определяли методом Е-розеткообразования в иммунологической лаборатории на базе ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская клиническая больница».

Результаты. При анализе полученных результатов (таблица) было отмечено угнетение клеточного звена иммунитета, что выражалось в снижении субпопуляции Т-лимфоцитов в периферической крови у пациенток с ХПН на 21,4 %. При этом выявлялось напряжение гуморального звена с увеличением популяции В-лимфоцитов на 30,3 %. При изучении аналогичных показателей в плаценте обращали на себя внимание отсутствие достоверной разницы в содержании Т-лимфоцитов у беременных обеих групп и повышение на 16,5 % В-лимфоцитов у пациенток с ХПН. Эти особенности иммунной системы указывают, что плацентарная недостаточность развивается по типу активизации гуморального звена [2; 3; 15].

© Ляличкина Н. А., Фоминова Г. В., Савельева Н. В.,
Власов И. С., Экомаскин С. В., 2013

Таблица

Соотношение субпопуляций мононуклеаров периферической крови и плаценты у небеременных, здоровых беременных женщин и у беременных женщин, больных ХМПН

Мононуклеары	Процент клеток				
	Здоровые беременные женщины в соответствии с данными фирмы-производителя	Здоровые беременные женщины ($M \pm m$, n = 30)		Беременные женщины с ХМПН ($M \pm m$, n = 30)	
		Кровь	Плацента	Кровь	Плацента
Общее число лимфоцитов, %	20 – 40	20,3 ± 4,4	35,8 ± 4,6	21,5 ± 5,0*	34,7 ± 6,1*
T-лимфоциты, %	49 – 79	61,8 ± 6,3	47,6 ± 2,5	48,6 ± 4,02**	48,2 ± 4,0*
T-хелперы, %	35 – 65	34,2 ± 2,3	40,1 ± 3,0	40,0 ± 2,5**	39,4 ± 2,5*
T-супрессоры, %	5 – 20	11,2 ± 2,5	8,4 ± 0,9	11,6 ± 3,3*	9,6 ± 1,7*
NK-клетки, %	10 – 54	29,6 ± 6,0	40,0 ± 3,8	41,5 ± 5,6**	43,7 ± 2,7*
B-лимфоциты, %	5 – 15	7,6 ± 2,7	10,9 ± 2,2	9,9 ± 1,8*	12,7 ± 2,2*
Активность фагоцитоза, %	45 – 80	72,6 ± 2,3	72,8 ± 4,1	78,5 ± 2,0**	74,1 ± 4,2*
Комплмент общ., усл.ед.	4,5 – 6,0	6,0 ± 0,3	5,33 ± 0,3	5,27 ± 0,2**	4,93 ± 0,3**
ЦИК, усл. ед:					
крупные	0 – 5	4,0 ± 1,3	1,5 ± 0,8	4,5 ± 1,6*	3,5 ± 1,3*
средние	0 – 15	18,5 ± 3,3	7,0 ± 1,7	10,5 ± 3,0**	9,5 ± 1,8*
мелкие	0 – 75	118 ± 16,5	51,0 ± 13,0	72 ± 14,0**	52,5 ± 11,8*

* p < 0,05; ** p < 0,01.

Содержание NK-клеток в крови у беременных с ХФПН было на 40,2 % больше, чем в контрольной группе. В плаценте содержание натуральных киллеров возрастало на 9,3 %. Повышенное содержание натуральных киллеров в крови и плаценте беременных с ХФПН свидетельствует о возможном увеличении их цитотоксичности [9; 10; 16; 17]. В норме NK-клетки необходимы для ремоделирования сосудов при беременности, однако усиление их цитотоксичности может оказаться разрушительным для плода [6; 7; 8]. Известно, что за счет продукции IFN-γ NK-клетки способны активировать плацентарные макрофаги и фагоцитоз [11; 18].

Активность фагоцитоза у беременных с ХФПН была на 7,5 % больше, чем в контрольной группе. В плаценте активность фагоцитоза возрастала на 1,8 %. К нормально-му иммунному ответу относится образование иммунных комплексов в ответ на антигенную нагрузку [14]. При образовании большого количества иммунных комплексов возникает затруднение в их элиминации [12]. В нашем исследовании отмечалось увеличение содержания крупных циркулирующих им-

мунных комплексов (ЦИК) в периферической крови на 12,5 % у беременных с ХФПН. Крупные ЦИК образуются в условиях избытка антител на поздних этапах иммунного ответа [13]. Повышение этого показателя в плаценте у пациенток основной группы в 2,3 раза указывает на повреждение ткани трофобласта при изучаемой патологии. Количество средних и мелких ЦИК в крови уменьшалось соответственно на 43,3 и 39,0 % по сравнению со здоровыми беременными. В плаценте содержание средних ЦИК возрастало на 35,7 % при ХФПН, а мелких ЦИК — не различалось в обеих группах.

Таким образом, у беременных с ХФПН происходит активация гуморального иммунитета с повышением выработки крупных и средних ЦИК и отложением их в плаценте. В основной группе 18 беременных (60 %) были родоразрешены через естественные родовые пути и 12 пациенткам (40 %) была проведена операция кесарева сечения. В контрольной группе 21 беременная (70 %) была родоразрешена через естественные родовые пути и лишь 9 (30 %) проведена операция кесарева сечения. Наиболее высокие

оценки по шкале Апгар наблюдались у новорожденных контрольной группы. В отношении массы плодов наблюдалась та же закономерность.

Выводы.

1. Прогностически значимым предиктором развития хронической плацентарной недостаточности является повышение содержания естественных киллеров и В-лимфоцитов в периферической крови и плаценте беременных.

2. У беременных с хронической плацентарной недостаточностью наблюдаются активация плацентарных макрофагов и повышение активности фагоцитоза и комплемента.

3. При хронической плацентарной недостаточности происходит затруднение элиминации циркулирующих иммунных комплексов с повышением содержания крупных и средних ЦИК в плаценте и снижением средних в периферической крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Алешкин В. А.** Иммунология репродукции : пособие для врачей, ординаторов и науч. работников / В. А. Алешкин, А. Н. Ложкина, Э. Д. Загородняя. — Чита, 2004. — 79 с.
2. **Белокриницкая Т. Е.** Патогенетические аспекты хронической фетоплацентарной недостаточности в фокусе современных представлений о синдроме системного воспалительного ответа / Т. Е. Белокриницкая, Ю. А. Витковский, Е. В. Казанцева // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 29.
3. **Газиева И. А.** Иммунопатогенетические механизмы формирования фетоплацентарной недостаточности / И. А. Газиева, Г. Н. Чистякова // Вестн. Урал. мед. акад. науки. — 2009. — Т. 4, № 27. — С. 13–17.
4. Исследование некоторых иммунологических параметров при развитии плацентарной недостаточности в эксперименте / Н. В. Кравцова, Г. Р. Сулейменова, Л. С. Дзоз, Г. К. Тохтакулинова // Междунар. журн. по иммунореабилитации. — 2010. — Т. 12, № 2. — С. 227.
5. **Крыжановская И. О.** Морфофункциональные особенности плацент у беременных групп риска / И. О. Крыжановская, А. Э. Мационис, А. С. Мартыненко // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 115.
6. **Кулаков В. И.** Профилактика, диагностика и лечение невынашивания беременности / В. И. Кулаков, В. М. Сидельникова, А. А. Агаджанова // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 124–125.
7. **Лемешко Ю. Н.** Значение морфологического исследования последа при плацентарной недостаточности / Ю. Н. Лемешко // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. — 2006. — № 2. — С. 225.
8. **Ломунова М. А.** Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействие с иммунной системой / М. А. Ломунова, В. Ю. Талаев // Иммунология. — 2007. — № 1. — С. 50–58.
9. Показатели иммунитета беременных в раннем прогнозе развития фетоплацентарной недостаточности / А. А. Останин, С. М. Кустов, Т. В. Тырикова, М. А. Тихонова // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 1. — С. 33–38.
10. **Посисеева Л. В.** Иммунология беременности / Л. В. Посисеева, Н. Ю. Сотникова // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 42–45.
11. **Сельков С. А.** Иммунологические механизмы контроля развития плаценты / С. А. Сельков, Д. И. Соколов // Журн. акушерства и жен. болезней. — 2010. — Т. 59, № 1. — С. 6–10.
12. **Серов В. Н.** Плацентарная недостаточность / В. Н. Серов // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». — М., 2003. — С. 199–201.
13. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови беременных женщин с гестозом / Д. И. Соколов, А. В. Селютин, М. В. Лесничая, О. Н. Аржанова // Журн. акушерства и жен. болезней. — 2007. — Т. 56, № 4. — С. 17–23.
14. **Bachmayer N. K.** Aberrant Uterine Natural Killer (NK)-cell Expression and Altered Placental and Serum Levels of the NK-cell Promoting Cytokine Interleukin-12 in Pre-eclampsia / N. K. Bachmayer // Am. J. Reprod. Immunol. — 2006. — Vol. 56, № 5–6. — P. 292–301.
15. **Granucci F.** Inducible IL-2 Production by Dendritic Cells Revealed by Global Gene Expression Analysis / F. Granucci, C. Vizzanelli, N. Pavelka // Nat. Immunol. — 2001. — Vol. 2, № 9. — P. 830–831.
16. **Monion-Bordotiba F.** Modulation of Trophoblast Function by Tumor Necrosis Factor-a: a Role in Pregnancy Establishment and Maintenance? / F. Monion-Bordotiba, F. Vadillo-Ortega, R. Feinberg // Am. J. Obstetr. Gynecol. — 2002. — Vol. 187. — P. 1574–1580.

17. MICA Triggering Signal for NK Cell Tumor Lysis is Counteracted by HLA-G1-mediated Inhibitory Signal / C. Menier, B. Riteau, E. D. Carosella, N. Rouas-Freiss // Int. J. Cancer. — 2002. — Vol. 100. — P. 63–70.
18. TH1/TH2 Paradigm in Pregnancy: Paradigm Lost? Cytokines in Pregnancy/Early Abortion: Reexamining the TH/TH2 Paradigm / G. Chaouat, N. Ledee-Bataille, S. Dubanchet, S. Zourbas // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2004. — Vol. 134. — P. 93–119.

Поступила 07.12.2012.

УДК 618.15-002.3

РОЛЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ВОЗНИКОВЕНИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЦЕРВИКАЛЬНОМ КАНАЛЕ

И. М. Ордиянц, Н. В. Буянова

Изучены встречаемость вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска у пациенток с гиперпластическими процессами цервикального канала, структура инфекций при железистой гиперплазии и микрополипозе, частота выявления неспецифической инфекции при патологии эндо- и экзоцервикоса; осуществлено количественное исследование на ВПЧ высокого онкогенного риска с использованием Дайжен-теста.

Воспалительные заболевания шейки матки составляют значительную долю воспалительных заболеваний женских половых органов. Экзоцервицит – инфекционно-воспалительное заболевание влагалищной части шейки матки. Эндоцервицит – инфекционно-воспалительное заболевание слизистой канала шейки матки. Наиболее часто цервициты выявляются у женщин репродуктивного возраста, реже – в период перименопаузы. Экзо- и эндоцервициты выявляют у 70 % женщин, обращающихся в поликлинические отделения.

Около 86 % женщин с хроническим цервицитом инфицированы папилломавирусной инфекцией (ПВИ). Частота вирусных поражений, по данным разных авторов, колеблется в пределах от 7 до 80 % ввиду трудностей в диагностике. Характер течения воспалительного процесса, его длительность, выраженность патологических изменений в строме и эпителии шейки матки определяют морфологические особенности цервицита.

Актуальность и тяжесть заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), находится в состоянии самого активного изучения. Известно более 100 ти-

пов ВПЧ, из них подробно описано около 80. Из всех идентифицированных типов 34 поражают аногенитальную область.

Вирус папилломы человека – мукозотропный высококонтагиозный вирус с инкубационным периодом 1–8 месяцев. Передача ВПЧ происходит при непосредственном контакте кожных покровов и слизистых оболочек, преимущественно при половом контакте (в том числе нетрадиционном): ВПЧ-носители передаютциальному партнеру вирус в 46–67 % случаев, причем при гомосексуальных контактах в 5–10 раз чаще, чем при гетеросексуальных.

ВПЧ попадает в клетки слизистых оболочек и (или) кожных покровов при контакте через микроповреждения и поражает базальные слои эпителия. В зараженных клетках вирусный геном может существовать в двух формах: эпизомальной (вне хромосомы) и интегрированной в клеточный геном. Интеграция вирусной ДНК ведет к нестабильности клеточного генома и хромосомным нарушениям.

От 20 до 70 % населения имеют ВПЧ на эпителии генитального тракта, но только 8 % имеют риск развития цервикальной неопла-

© Ордиянц И. М., Буянова Н. В., 2013

зии. В связи с этим возникает необходимость в количественном определении ДНК вируса в материале, что позволяет оценить его активность и прогнозировать течение ПВИ. В настоящее время широкое применение в мире нашел метод Digene Hybrid Capture Sistem II («двойной генной ловушки»), который обеспечивает диагностику 13 генотипов ВПЧ с высокой степенью риска и 5 генотипов ВПЧ с низкой степенью риска развития онкологий. Клинически значимой пороговой концентрацией, характерной для наличия СИН, считается концентрация 100 тыс. генокопий в 1 мл. По данным литературы, у каждой пятой женщины с положительным Digene-тестом имеется шанс развития СИН тяжелой степени в течение 3 лет. Чувствительность и прогностическая значимость отрицательного теста на ВПЧ в сочетании с отрицательным результатом цитологического исследования приближается к 100 %.

Присутствуя в макроорганизме, вирусы не всегда вызывают заболевание. Установлено транзиторное носительство ВПЧ. Оно не является пожизненным. По данным ВОЗ (1997), при отсутствии отягощающих факторов в течение трех лет ПИП низкой степени, содержащие у инфицированных женщин ДНК ВПЧ, перестают обнаруживаться на протяжении первых 24 месяцев наблюдения, у пожилых пациенток ВПЧ персистирует более продолжительное время. Скорость элиминации зависит от иммунореактивности клеток организма хозяина и значительно снижается при инфицировании несколькими типами ВПЧ.

Хронические цервициты, сопутствующие большинству фоновых заболеваний шейки матки, привлекают внимание клиницистов прежде всего как основа малигнизации, связанной с нарушением репаративной регенерации, которая в свою очередь во многом со пряжена с динамикой хронического воспалительного процесса. Среди инфекций, передающихся половым путем, наибольшее модулирующее влияние на течение процессов репаративной регенерации слизистой оболочки шейки матки оказывают вирусы. У больных хроническим экзоцервицитом прогрессируют деструктивные изменения эпителиоцитов эндо- и экзоцервикального типа, затрагивающие ядро, органеллы и цитоплазматические отростки. Нарушаются межклеточные контакты, снижается герметизация покровного эпителия. При нарастании агрессивности повреждающего воздействия на слизистую оболочку шейки матки у больных хроническим экзоцервицитом изменяется клеточное равновесие, появляются клетки с признаками

повреждений. При этом интенсивность апоптоза эпителиоцитов прогрессивно снижается, что коррелирует с нарастанием атипических изменений в многослойном плоском эпителии, особенно у больных с ПВИ.

В мире около 300 млн инфицированных ВПЧ. Международное агентство по исследованию рака объявило ВПЧ 16-го и 18-го типов канцерогенными факторами, а 31, 33 и 35-го типов — возможными канцерогенами.

Целью работы явилось изучение роли ВПЧ при гиперпластических процессах эндоцервика.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 80 пациенток с заболеванием эндоцервика и выявленными ВПЧ высокого онкогенного риска.

Всем пациенткам до лечения заболевания шейки матки проводилось необходимое обследование, включающее: сбор анамнеза, жалоб, осмотр, расширенную кольпоскопию, бактериоскопическое и бактериологическое изучение отделяемого из цервикального канала, ПЦР-диагностику ИППП, исследование на выявление значимых концентраций ВПЧ с использованием метода Digene Hybrid Capture Sistem II, основанного на методе гибридного захвата. С диагностической целью проводились биопсия шейки матки и высабливание слизистой цервикального канала.

По результатам гистологического исследования выявлены следующие патологии эндоцервика: псевдоэррозия (эктопия), лейкоплакия и плоская кондилома шейки матки; по материалу высабливания эндоцервика морфологически выявлены гиперплазия слизистой эндоцервика и микрополипоз эндоцервика.

Результаты исследования. Формат исследования — 40 пациенток с железистой гиперплазией цервикального канала и 40 с микрополипозом эндоцервика. Патология эндоцервика представлена следующими нозологиями: псевдоэррозия — у 58 больных, лейкоплакия — у 2, плоская кондилома — у 20.

Изучена встречаемость вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска у пациенток с гиперпластическими процессами цервикального канала.

В I группе пациенток с железистой гиперплазией эндоцервика встречаемость ВПЧ 16-го типа наблюдалось у 6 человек (15 %); 18-го типа — у 1 человека (2,5 %). Сочетания ВПЧ 16-го и 18-го типов, 18, 31, 33-го типов, а также 16, 18, 31, 33-го типов не было ни в одном случае, в то время как ВПЧ 31-го и 33-го типов зафиксированы у

4 пациенток (10 % случаев); 16, 31, 33-го типов — у 6 (15 %); ВПЧ не обнаружены у 23 пациенток (57,5 % случаев).

Во II группе пациенток с микрополипозом эндоцервика ВПЧ 16-го типа не наблюдалось, 18-го типа зафиксированы у 2 пациенток (5 % случаев). Сочетания ВПЧ 16-го и 18-го типов не обнаружено ни у одной больной, в то время как ВПЧ 31-го и 33-го типов встретились у 2 пациенток (5 % случаев); 16, 31, 33-го типов — у 11 (27,5 %); 18, 31, 33-го типов — у 1 (2,5 %); 16, 18, 31, 33-го типов — у 2 пациенток (5 %); ВПЧ не обнаружены у 22 больных (55 % случаев).

Изучены случаи железистой гиперплазии (17 пациенток — 42,5 % случаев) и микрополипоза эндоцервика (18 пациенток — 45 % случаев), по результатам обследования которых методом ПЦР-диагностики выявлены только ВПЧ высокого онкогенного риска (другие урогенитальные инфекции (УГИ) не выявлены).

Таким образом: 1) частота формирования железистой гиперплазии и микрополипоза цервикального канала возрастает при сочетанной ВПЧ-инфекции, особенно при сочетании с ВПЧ 31-го и 33-го типов; 2) ВПЧ 18-го типа чаще выявлялись при микрополипозе эндоцервика, чем при железистой гиперплазии; 3) ВПЧ 16-го типа и его сочетания с ВПЧ высокого онкогенного риска чаще встречаются при железистой гиперплазии эндоцервика; 4) агрессивность ВПЧ 16-го типа повышается при его взаимодействии с ВПЧ 31-го или 33-го типа (в случае железистых гиперплазий в 2 раза, при микрополипозе — более чем в 70 раз; 5) агрессивность ВПЧ 18-го типа при взаимодействии с ВПЧ 31-го или 33-го типа повышается незначительно (только при микрополипозе — в 1,5 раза).

Проводилось изучение структуры инфекций, встречаемых при железистой гиперплазии и микрополипозе цервикального канала. В I группе подавляющее число пациенток — 21 (52,5 %) не имели ВПЧ (только неспецифическая инфекция); 10 человек (25 %) имели ИППП (из них в сочетании с ВПЧ 20 %). Сочетание ВПЧ и неспецифической инфекции встретилось у 9 пациенток (22,5 %).

Во II группе также наиболее часто встречались пациентки без ВПЧ (только неспецифическая инфекция) — 17 человек (42,5 %); ИППП имели 9 пациенток (22,5 %), из них в сочетании с ВПЧ — 4 человека (10 %). ВПЧ с неспецифической инфекцией зафиксированы у 14 пациенток (35 %).

Таким образом: 1) сочетание ургени-

тальных инфекций и ВПЧ в 2 раза чаще встречается при железистой гиперплазии, чем при микрополипозе эндоцервика; 2) УГИ в «чистом» виде чаще выявляются при микрополипозе, чем при железистой гиперплазии; 3) УГИ и неспецифическая инфекция без комбинации с ВПЧ почти в половине случаев встречаются при железистой гиперплазии эндоцервика (57 %) и микрополипозе цервикального канала (47,5 %); 4) ВПЧ самостоятельно и в комбинации с УГИ и /или неспецифической инфекцией почти в половине случаев также обнаружены у пациенток с железистой гиперплазией и микрополипозом эндоцервика.

При положительной ПЦР-диагностике на ВПЧ проводилось количественное исследование на ВПЧ высокого онкогенного риска с использованием метода Digiene Hybrid Capture Sistem II. Данным методом оценивалась значимая концентрация ВПЧ. При железистой гиперплазии эндоцервика обнаружены показатели теста HPV DNA 10^7 — 10^8 . При микрополипозе эндоцервика обнаружены показатели теста HPV DNA 10^5 — 10^6 или отрицательные значения теста HPV DNA в 1/3 случаев. При отрицательных результатах Дайжен-теста в 30 % случаев выявлена железистая гиперплазия, в 36,4 % наблюдений — микрополипоз эндоцервика. Вероятно, низкие значения теста HPV DNA или его отрицательные значения связаны с интегрированной формой вируса папилломы человека (нельзя также исключать конкурентное взаимодействие с другими ИППП).

В исследовании изучалась частота встречаемости неспецифической инфекции при патологии эндо- и экзоцервика. В целом следует отметить, что при всех случаях обнаружения железистой гиперплазии эндоцервика только неспецифическая инфекция выявлена у 21 пациентки из 40 (что составляет 52,5 %), причем при псевдоэррозиях шейки матки она обнаружена у 14 пациенток из 28 (50 %), при лейкоплакии ни разу не определилась, при плоской кондиломе выявлена у 7 пациенток из 12 (58,3 %).

При всех случаях обнаружения микрополипоза эндоцервика только неспецифическая инфекция выявлена у 17 из 40 пациенток (42,5 %); при псевдоэррозиях шейки матки — у 12 пациенток из 30 (что составляет 40 %), при лейкоплакии — у 2 из 2 (100 %), при плоской кондиломе — у 3 из 8 (37,5 %).

Полученные результаты позволяют заключить, что вирус папилломы человека почти в половине случаев присутствует при гиперплазии эпителия эндоцервика и микрополипозе слизистой цервикального канала,

другая половина ассоциирована с неспецифической инфекцией.

Наиболее часто в исследовании у пациенток с пролиферативными процессами в цервикальном канале встречались ВПЧ 31-го и 33-го типов как в «чистом» виде, так и в сочетании с ВПЧ 16-го и 18-го типов (как вместе, так и по отдельности). Следует отметить, что при гиперплазии эпителия эндоцервикса чаще обнаруживаются ВПЧ 16, 31, 33-го типов, в то время как при микрополипозе слизистой эндоцервикса — ВПЧ 18, 31, 33 типов.

Причины формирования пролиферативной патологии эндоцервикса, по данным литературы, изучены недостаточно. Возможно, ряд патологий образован на фоне хронических воспалительных процессов и отчасти их можно объяснить классической триадой воспаления: стадия альтерации — экссудации — пролиферации. Вероятно, имеется и ряд других факторов: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, курение, общий сниженный иммунный статус, гормональный фон, хронические соматические заболевания, аутоиммунные процессы, гиповитаминоз и другие.

По результатам данного исследования нельзя однозначно исключить этиологическую роль ВПЧ в формировании пролиферативной патологии цервикального канала — гиперплазии и микрополипоза слизистой. Следует учитывать, что микрополипоз эпителия всегда предполагает наличие неоангиогенеза. Приведет ли это к раку шейки матки

(РШМ) или процесс пойдет по пути регресса — утвердительно ответить сложно. Это зависит от многих факторов. Установлено, что в 99 % случаев цервикального рака выявляют ВПЧ высокого риска.

Присутствие вирусов в макроорганизме не всегда вызывает заболевание. Персистирующее носительство ВПЧ впоследствии приводит к дисплазии, а тяжелая ее степень может заканчиваться развитием инвазивного рака шейки матки. Этот процесс длительный — в зависимости от воздействия факторов риска может продолжаться годы и десятилетия, хотя, по данным некоторых авторов, может прогрессировать и быстрее.

В России за год диагностируется более 11 тыс. новых случаев инвазивного рака. У значительной части этих пациенток опухоль выявляется на поздних стадиях, когда эффективность всех современных методов лечения резко снижается.

Данные проведенного исследования позволяют заключить, что ВПЧ может быть фактором, определяющим путь развития пролиферативной патологии эпителия цервикального канала. Любые гиперпластические процессы эпителия цервикального канала на фоне ВПЧ следует рассматривать как угрожающий фактор для развития неопластических процессов и РШМ. Возможно, это оптимизирует действия врача в свете ранней профилактики РШМ, своевременного лечения гиперпластических процессов эндоцервикса и правильного ведения и лечения пациенток с ВПЧ.

Поступила 07.12.2012.

УДК 618.32

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Д. Ю. Айрапетов, И. М. Ордиянц

Изучен патогенез невынашивания беременности на основе анализа генов главного комплекса гистосовместимости HLA супружеских пар и показателей иммунного статуса у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Привычная потеря беременности — это частая проблема супружеских пар. В настоящее время практически у каждой пятой женщины беременность прерывается самопроизвольным выкидышем [2; 3; 6]. Согласно определению ВОЗ, привычным выкидышем принято считать наличие в анамнезе у женщины подряд двух и более самопроизвольных прерываний беременности в сроки до 22 недель.

За последние 25–30 лет отмечается тенденция к увеличению частоты спонтанного прерывания беременности. За это время стало известно, что к основным причинам гибели эмбриона, кроме анатомических, эндокринных и инфекционных, относятся генетические и иммунные аномалии [3; 6; 7]. Большинство иммунных механизмов, регулирующих беременность, неизвестны. Это связано, впервых, со сложностью данных механизмов, во-вторых, с пренебрежением ими в клинике.

По мнению одних авторов, невынашивание может быть вызвано нарушением продукции материнским организмом антител к отцовским антигенам (этот антитела защищают плод от атаки материнской иммунной системы) [7]. Существует и другое мнение ученых, согласно которому высокая степень совместимости родителей по HLA-системе не может быть причиной недостаточного иммунного ответа и невынашивания беременности и роль материнских блокирующих антител в развитии толерантности к плодовым тканям тоже дискутабельна. Вместе с тем есть мнение, что типирование антигенов HLA вообще не показано пациенткам с привычным выкидышем [1; 4].

В первые недели беременности популяция лимфоцитов децидуальной оболочки представлена прежде всего CD56+-NK-клетками (80 %), Т-лимфоцитами (CD3+) (10 %) и CD14+-макрофагами (10 %). Эти клетки накапливаются в большом количестве в месте имплантации [5]. Они играют большую

роль в модулировании иммунного ответа матери по отношению к плаценте в направлении цитотоксического хелперного ответа 1-го типа или супрессивного и стимулирующего рост хелперного ответа 2-го типа. Во время беременности и раннего послеродового периода субпопуляции Т-клеток периферической крови меняются. С начала беременности и в течение всего ее срока абсолютное количество Т-клеток (CD3) и их основных разновидностей (CD4 и CD8) уменьшается. В послеродовом периоде количество Т-клеток в крови повышается. Эти изменения отражают общую иммуносупрессию в организме матери во время беременности [8; 9; 10].

Классические NK-клетки эндометрия имеют фенотип CD56+/16-. Считается, что они регулируют инвазию трофобlasta. Повышенная активность естественных киллеров в периферической крови может быть отражением повышения их активности в эндометрии. Повышенное абсолютное количество CD56+-клеток зафиксировано в эндометрии женщин с привычным ранним невынашиванием [8; 10].

Таким образом, повышение числа активированных лимфоцитов в децидуе у женщин с привычным невынашиванием и нормальным кариотипом плода позволяет сделать предположение о вовлеченности в патогенез привычного невынашивания реакций клеточного иммунитета. Исследование естественных киллеров периферической крови имеет прогностическое значение при привычном невынашивании. Влияние на количество и функцию этих клеток кажется обещающей терапевтической мерой [2; 4; 7].

Цель исследования — расширить представления о патогенезе невынашивания беременности на основании изучения генов главного комплекса гистосовместимости HLA супружеских пар и показателей иммунного статуса у женщин с привычным невынашиванием беременности.

© Айрапетов Д. Ю., Ордиянц И. М., 2013

Материал и методы исследования.

Проведено обследование 217 небеременных женщин из супружеских пар с привычным невынашиванием беременности ранних сроков. Критерием включения в группы являлось наличие в анамнезе женщин репродуктивного возраста 3 и более случаев невынашивания беременности в первом триместре. Пациентки не имели в анамнезе роды.

В соответствии с поставленными задачами исследования проводилось определение антигенов HLA-II-класса у всех супружеских пар. В результате обследования выявлено, что среди них преобладали пары, имеющие совместимость по аллелям системы HLA-II-класса – 164 пары (75,6 %). У 53 пар (24,4 %) совместимости не выявлено.

Нами установлено, что из 164 пациенток с совместимостью с мужем антигенов HLA самопроизвольный выкидыш произошел у 75 (45,7 %) и у 26 (49,1 %) из 53 женщин – без HLA-совпадений. Неразвивающаяся беременность была у 89 (54,3 %) пациенток с HLA-совпадениями и у 27 (50,9 %) без HLA-совместимости антигенов. В результате статистического анализа выяснилось, что разницы между группами по типу прерывания беременности не выявлено ($p > 0,05$).

Нами установлено, что основная часть репродуктивных потерь происходит в первом триместре. У всех женщин первая беременность закончилась прерыванием в сроках от 5 до 13 недель, т. е. все они страдали первичным невынашиванием ($p < 0,001$). Половина беременностей прерывается по типу неразвивающейся беременности вне зависимости от наличия либо отсутствия гомологии HLA-антител у супругов.

Женщины с совпадениями по HLA-антителам и без совпадений сходны между собой по типу репродуктивных потерь, среднему возрасту, семейному положению, профессиональной принадлежности, менструальной функции, экстрагенитальной патологии, но различны по частоте хронических воспалительных гинекологических заболеваний.

Возраст пациенток колебался от 19 до 37 лет и в среднем составил $29 \pm 0,3$ года. При изучении социального статуса пациенток нами выявлено, что основной контингент обследованных женщин был представлен служащими (45,6 %) и домохозяйками (29 %). Экстрагенитальные заболевания были выявлены у 46,1 % обследованных, преимущественно в виде хронического гастрита – 16,1 %, хронического цистита – 13,4 %, хронического тонзиллита – 6,9 %, ожирения – 3,7 %, вегетососудистой дистонии – 3,2 %, заболеваний щитовидной железы – 2,8 %.

Анализ менструальной функции пациенток показал, что возраст наступления менархе у пациенток в среднем составил $13,4 \pm 0,25$ года. Средняя продолжительность менструального кровотечения составила 4–6 дней. Менструальная функция у 74 (98,7 %) из 75 пациенток с выкидышами и у 87 (97,7 %) из 89 пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе и HLA-совпадением оказалась ненарушенной. Менструальная функция у 24 (92,3 %) из 26 пациенток с выкидышами и у 25 (92,6 %) из 27 пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе и без HLA-совпадений оказалась также ненарушенной. Среди нарушений менструального цикла в большинстве случаев в обоих группах встречались аменорея и олигоменорея. При проведенном нами статистическом анализе выяснилось, что разницы между группами по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$). Средний возраст начала половой жизни у обследованных женщин достоверно не различался ($p > 0,05$) и колебался от 18 до 23 лет.

При анализе анамнестических данных о гинекологических заболеваниях у пациенток с привычным невынашиванием беременности выявлено, что преобладали воспалительные заболевания матки и ее придатков – у 36 (16,6 %) женщин, причем достоверные отличия были между пациентками с невынашиванием беременности и совпадением по HLA-антителам и без совпадений антигенов. У пациенток с невынашиванием беременности и HLA-совпадениями воспалительные заболевания были в анамнезе у 19 (11,6 %) женщин, что достоверно отличается от количества пациенток с невынашиванием и без совпадений по HLA-антителам – 17 (32,1 %), у которых были воспалительные заболевания матки и придатков. Также установлено, что воспалительные заболевания органов малого таза не влияли на характер и тип прерывания беременностей в обеих группах, так как процент беременностей, прервавшихся по типу самопроизвольного выкидыша и по типу неразвивающейся беременности, оказался практически одинаковым.

Нами установлено, что, помимо иммуногенетического фактора невынашивания беременности, существует огромный ряд других, такие как эндокринный, тромбофилический, инфекционный, анатомический.

В нашем случае после проведенного обследования выявлено, что среди пациенток как с гомологией генов HLA, так и без нее были женщины, у которых причинами невынашивания беременности оказались следующие: у 121 (55,8 %) пациентки – HLA-гомо-

логия, у 43 (19,8 %) — сочетанная патология — HLA-гомология+другие причины, у 53 (24,4 %) пациенток — без HLA-гомологии, но с другими причинами.

Из 121 пациентки с гомологией антигенов HLA неразвивающаяся беременность была у 64 (53 %), выкидыши — у 57 (47 %) женщин. Из 43 пациенток с гомологией и другими причинами (сочетанная патология) неразвивающаяся беременность была у 25 (58 %), выкидыши — у 18 (42 %). 19 пациенток этой группы имели хронический эндометрит (подтвержден гистологически), у 2 были миомы тела матки, у 4 гиперанддрогения, у 1 аномалии полового аппарата, у 6 недостаточность лuteиновой фазы (подтверждена данными УЗИ малого таза и гормональным исследованием), у 11 тромбофилии. Из 53 пациенток без гомологии антигенов 17 имели хронический эндометрит (подтвержден гистологически), у 4 были миомы тела матки, у 3 гиперплазия эндометрия, у 6 гиперанддрогения, у 2 аномалии полового аппарата, у 8 недостаточность лuteиновой фазы (подтверждена данными УЗИ малого таза и гормональным исследованием), у 13 тромбофилии.

В результате статистического анализа нами установлено, что из 121 супружеской пары с гомологией, 1–2 идентичных антигена (аллели в локусах) были у 21 (17,4 %), 3–4 идентичных антигена — у 58 (47,9 %), 5–6 — у 42 (34,7 %). Из 43 супружеских пар с сочетанной патологией 1–2 идентичных антигена были у 8 (18,6 %), 3–4 — у 22 (51,2 %), 5–6 — у 13 (30,2 %).

При проведении иммунологического обследования оценивался популяционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови, уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови у 217 пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. В качестве контроля показатели иммунитета были изучены у 18 практически здоровых fertильных женщин.

Иммунологическое обследование было построено исходя из наличия либо отсутствия гомологии HLA-антител, количества совпадающих аллелей. Установлена зависимость изменений клеточного и гуморального иммунитета от наличия и отсутствия гомологии генов HLA, количества совпадающих аллелей в антигенах супружеских и наличия либо отсутствия хронического эндометрита. Основные изменения коснулись уровней CD8, CD16, CD56, IgM. Наличие гомологии антигенов HLA приводит к уменьшению уровня CD8 и IgM и в то же время к увеличению уровня CD16, CD56. Причем чем больше схожи аллели, тем больше изменения.

Наличие хронического эндометрита увеличивает уровень CD16, CD56. При выявлении совместимости супружеских по 1–2 антигенам системы HLA имеется незначительное повышение уровня CD16, CD56 в периферической крови — до 22 %, при выявлении совместимости по 3–4 антигенам — от 22 до 25 %, при выявлении совместимости по 5–6 антигенам — более 25 %.

Далее нами продолжено иммунологическое исследование, которое заключалось в определении уровня антиотцовских антилейкоцитарных антител (АОАТ) у супружеских пар с привычным невынашиванием беременности. Данное исследование проведено всем 217 обследуемым парам. У женщин без HLA-совпадений с неразвивающейся беременностью уровень АОАТ составлял $68 \pm 2,2$ % и достоверно не отличался от нормы ($p > 0,05$). У пациенток без HLA-совпадений с выкидышами уровень АОАТ также достоверно не отличался от нормы ($p > 0,05$) и составлял $73 \pm 1,5$ %.

Пациентки с HLA-гомологией с 1–2 совпадениями аллелей. У женщин только с HLA-совпадениями и неразвивающейся беременностью уровень АОАТ достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $17,8 \pm 0,1$ %; у пациенток только с HLA-совпадениями и выкидышами этот показатель также достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $17,4 \pm 0,3$ %; у пациенток с HLA-совпадениями и другими причинами неразвивающейся беременности уровень АОАТ достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $18 \pm 0,2$ %; у пациенток с HLA-совпадениями и другими причинами выкидышами данный показатель также достоверно отличался от нормы и составлял $17,5 \pm 0,3$ %.

Пациентки с HLA-гомологией с 3–4 совпадениями аллелей. У женщин только с HLA-совпадениями и неразвивающейся беременностью уровень АОАТ достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $9,5 \pm 0,1$ %, у пациенток только с HLA-совпадениями и выкидышами этот показатель также достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $9,7 \pm 0,2$ %. У пациенток с сочетанной патологией и неразвивающейся беременностью уровень АОАТ достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $9,3 \pm 0,1$ %, у пациенток с HLA-совпадениями и другими причинами выкидышами данный показатель также достоверно отличался от нормы и составлял $9,5 \pm 0,2$ %.

Пациентки с HLA-гомологией с 5–6 совпадениями аллелей. У женщин только с HLA-совпадениями и неразвивающейся беременностью уровень АОАТ достоверно отличался от

чался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $3,7 \pm 0,1\%$, у пациенток только с HLA-совпадениями и выкидышами данный показатель также достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $3,8 \pm 0,2\%$. У пациенток с HLA-совпадениями и другими причинами неразвивающейся беременности уровень АОАТ достоверно отличался от нормы ($p < 0,05$) и составлял $4 \pm 0,4\%$, у пациенток с HLA-совпадениями и другими причинами выкидышей этот показатель также достоверно отличался от нормы и составлял $3,6 \pm 0,1\%$.

Таким образом, установлено, что уровень АОАТ зависит от наличия и отсутствия гомологии HLA-антител и количества совпадающих аллелей антигенов. У пациенток без HLA-гомологии уровень антиотцовых антител оказался в норме, в то время как у пациенток с похожестью антигенов он отличался от нормы, и чем больше схожесть аллелей у супружеского пары, тем уровень АОАТ ниже. Наличие либо отсутствие хронического эндометрита не влияет на уровень антиотцовых антилинейкоцитарных антител.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Левкович М. А.** Анализ секреции цитокинов при угрозе прерывания беременности различного генеза / М. А. Левкович, В. И. Орлов, М. В. Дударева // Рос. аллергол. журн. — 2008. — № 1. — С. 153–154.
2. **Левкович М. А.** Значение иммунологических маркеров у беременных с фетоплацентарной недостаточностью и инфекцией для прогнозирования перинатального поражения ЦНС новорожденного // Мед. иммунология. — 2006. — Т. 8, № 2–3. — С. 313–314.
3. Роль антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости в привычном невынашивании беременности / Т. С. Бескоровайная, Н. В. Полтавец, Е. А. Близнец [и др.] // Проблемы репродукции. — 2006. — № 2. — С. 46–54.
4. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В. Е. Радзинский, А. П. Милованова, И. М. Ордиянц [и др.]. — М., 2004. — С. 18–26.
5. Asymmetric Antibodies: a Protective Arm in Pregnancy / G. Gutierrez, T. Gentile, S. Miranda, R. A. Margni // Chem. Immunol. Allergy. — 2005. — Vol. 89. — P. 158–168 [Review].
6. CD200-dependent and NonCD200-dependant Pathways of NK Cell Suppression by Human IVIG / D. A. Clark, K. Wong, D. Banwatt [et al.] // J. Assist Reprod Genet. — 2008. — Feb. — Mar., № 25 (2–3). — P. 67–72.
7. Noelle: Cutting Edge: Contact-mediated Suppression by CD4+CD25+regulatory Cells Involves a Granzyme Bdependent, Perforin-independent Mechanism / D. C. Gondev, L. F. Lu, S. A. Quezada // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P. 1783–1786.
8. Regulatory T cells and Regulatory Natural Killer (NK) Cells Play Important Roles in Feto-maternal Tolerance / S. Saito, A. Shiozaki, Y. Sasaki [et al.] // Semin. Immunopathol. — 2007. — Jun., № 29 (2). — P. 115–122 [Review].
9. Takeshit T. Diagnosis and Treatment of Recurrent Miscarriage Associated With Immunologic Disorders: Is Pateral Lymphocyteimmunization a Relic of Past? / T. Taniguchi // J. Nippon. Med. Sch. — 2004. — Vol. 71, № 5. — P. 308–313.
10. The HLA Genomic Loci Map: Expression, Interaction, Diversity and Disease / T. Shiina, K. Hosomichi, H. Inoko, J. K. Kulski // J. Hum. Genet. — 2009. — Jan., № 54 (1). — P. 15–39 [Review].

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.1-053.31:618.5-089.888.61

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОЖДЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫМ ПУТЕМ

И. С. Назарова, Е. В. Зайкина, Т. С. Тумаева,
Л. А. Балыкова, О. А. Пиксайкина

Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы 100 детей, рожденных путем операции кесарева сечения, в сравнении с детьми, рожденными естественным путем. Выявлены более выраженные, особенно у недоношенных, ишемически опосредованные нарушения и электрическая нестабильность миокарда, значительные изменения циркадной организации ритма сердца, более напряженная постнатальная перестройка внутрисердечной и центральной гемодинамики.

В условиях демографического кризиса в России сохранение здоровья рождающегося потомства является приоритетной задачей социальной политики и фактором национальной безопасности [4, с. 4–8]. По данным ВОЗ, в последние годы прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты кесарева сечения (КС) во всем мире. В России этот показатель составляет 17–18 %, а в Мордовии оперативным путем рождается почти каждый четвертый ребенок [2, с. 28].

Поскольку наиболее выраженная перестройка постнатального функционирования затрагивает главным образом сердечно-сосудистую систему (ССС) [6, с. 21–46; 7, р. 111–116; 8, р. 49–61], целью нашего исследования было комплексное изучение состояния ССС у детей, рожденных путем КС, в период новорожденности для определения особенностей ранней адаптации и необходимости их своевременной фармакологической коррекции.

Объем и методы исследования. На базе ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница» обследовано 100 новорожденных детей (52 мальчика и 48 девочек), рожденных путем операции КС, имевших в анамнезе указания на перенесенную перинатальную гипоксию.

Группу сравнения составили 102 ребенка (57 мальчиков и 45 девочек) с перенесенной хронической внутриутробной гипоксией и/или острой асфикссией в родах, рожденные естественным путем и сопоставимые с детьми основной группы по полу, массе, гестационному возрасту, тяжести состояния на момент рождения и сопутствующей патологии. Из

исследования исключались дети с органической патологией ССС, а также с клинически значимой сопутствующей патологией. Контрольную группу составили 50 условно здоровых детей, рожденных на сроке 38–40 недель беременности естественным путем с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов.

Инструментальное обследование ССС включало электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и эхокардиографию [5, с. 9–12].

Статистическую обработку и исследование достоверности различия полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica».

Результаты и их обсуждение. Тяжесть состояния детей обеих групп на этапе родильного дома и первых суток пребывания в стационаре была в первую очередь связана с перенесенной гипоксией/асфикссией, дыхательной недостаточностью различного генеза, а также гемо- и ликвородинамическими нарушениями. В ходе комплексного обследования у основной массы детей обеих групп (44 %) диагностирована перебральная ишемия (ЦИ) II степени, у 1/3 выявлена ЦИ I степени и у 1/4 – III степени.

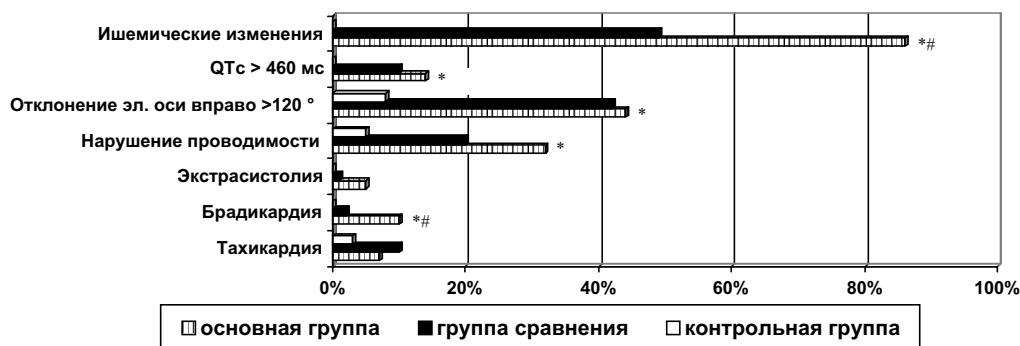
По данным стандартной ЭКГ, проводившейся на $3,5 \pm 0,47$ сут, в основной группе статистически чаще по отношению к группе сравнения и здоровым детям выявлялись ишемические нарушения (86 % против 49 и 0 % соответственно, $p = 0,001$ и $p = 0,000$), которые преимущественно касались изменений амплитуды и полярности зубца Т, носили рас пространенный или очаговый характер. Эти изменения были особенно выражены в

© Назарова И. С., Зайкина Е. В., Тумаева Т. С.,
Балыкова Л. А., Пиксайкина О. А., 2013

группе недоношенных детей как более подверженных воздействию гипоксии (рис. 1).

У детей основной группы, в отличие от здоровых, более часто выявлялись ишемические опосредованные нарушения проводимости по правой ножке пучка Гиса (32 % против 5 %, $p = 0,01$), выраженное отклонение электрической оси сердца вправо $>120^\circ$ (44 % против 8 %, $p = 0,003$), замедление электрической систолы (14 % против 0 %, $p = 0,021$). Значительное удлинение корректированного интервала QT ($QTc > 460$ мс) достоверно

чаще выявлялось в основной группе (15 % против 6 % в группе сравнения, $p < 0,05$), что отражает наличие электрической нестабильности миокарда в группе детей, рожденных путем КС, вероятно, за счет одновременного воздействия нескольких патологических факторов [1; 3]. У детей, рожденных путем КС, выявлена высокая корреляционная зависимость между выраженностью ишемических нарушений, выявляемостью удлинения интервала QTc и степенью ЦИ ($r_s = 0,908$, $p = 0,012$ и $r_s = 0,913$, $p = 0,000$ соответственно).

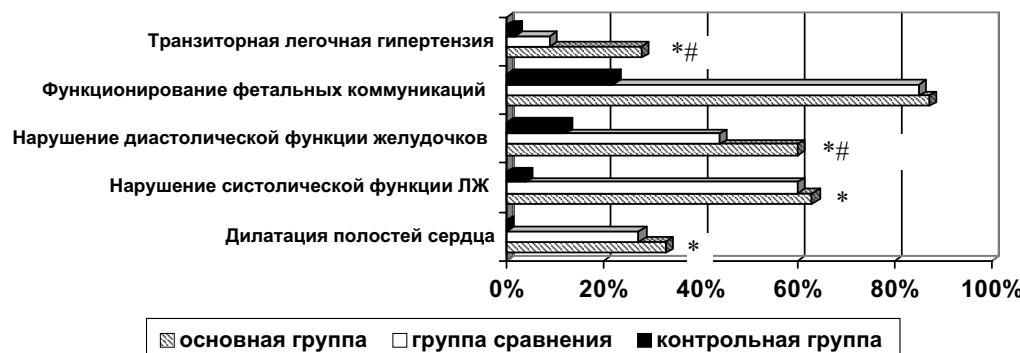


П р и м е ч а н и я. * — отличия показателей детей основной группы от группы здоровых детей достоверны при $p < 0,05$; # — отличия показателей детей основной группы от группы сравнения достоверны при $p < 0,05$.

Р и с. 1. Патологические находки на ЭКГ у детей, рожденных путем КС

Эхо-КГ позволила выявить дилатацию полостей сердца и нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ): в основной группе — в 33 и 63 % случаев соответственно, в группе сравнения — в 27,4 и 60 %

наблюдений, тогда как у здоровых детей изменения размеров полостей сердца не встречались, а снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ отмечено в 4 % случаев ($p = 0,001$) (рис. 2).



П р и м е ч а н и я. * — отличия показателей детей основной группы от группы здоровых детей достоверны при $p < 0,05$; # — отличия показателей детей основной группы от группы сравнения достоверны при $p < 0,05$.

Р и с. 2. Выявляемость патологии по данным Эхо-КГ в исследуемых группах

Диастолическая дисфункция желудочков (более чувствительная к перенесенной гипоксии) выявлялась более чем у половины детей основной группы (60 %), несколько реже (44 %) — в группе сравнения и значительно реже — в контрольной группе (12 %, $p = 0,001$). При этом сочетанная диастолическая дисфункция обоих желудочков и наиболее низкие средние значения ее основного показателя — соотношения скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения (E/A) выявлялись у недоношенных детей, рожденных путем КС: E/A правого желудочка (ПЖ) $0,76 \pm 0,01$; E/A ЛЖ $0,8 \pm 0,01$.

Преобладание нарушений по ПЖ, очевидно, связано как с гипоксически-ишемическим поражением миокарда, так и с персистированием фетальных коммуникаций [3, с. 56—80; 7, р. 80—86; 8, р. 10—15], которое выявлено у абсолютного большинства детей, перенесших перинатальную гипоксию, а среди здоровых детей встречались лишь у каждого пятого ребенка ($p = 0,001$). При этом дети, рожденные путем КС, несколько чаще, в отличие от детей группы сравнения, имели сочетанное функционирование общего артериального протока (ОАП) и межпредсердного сообщения (МПС) — 50 % против 35 % ($p > 0,05$). Размеры функционирующих фетальных коммуникаций у детей, рожденных путем КС, были более значительными по сравнению с группой сравнения и здоровыми детьми: диаметр МПС составил $3,1 \pm 0,31$ мм против $2,6 \pm 0,26$ и $2,3 \pm 0,13$ мм соответственно ($p \leq 0,05$), а размеры ОАП — $2,5 \pm 0,11$ мм против $2,3 \pm 0,1$ и $2,1 \pm 0,12$ мм соответственно ($p \leq 0,05$), что определяло их гемодинамическую значимость, особенно у недоношенных детей.

На этом фоне выявляемость транзиторной легочной гипертензии (ТЛГ) у детей, рожденных путем КС, составила 28 %, у пациентов группы сравнения — 9 % ($p = 0,002$), тогда как среди здоровых детей признаки ТЛГ имели лишь 2 % пациентов. У детей, рожденных путем КС, выявлена высокая корреляционная зависимость между ТЛГ и нарушением систолической функции ЛЖ, функционированием МПС ($r_s = 0,807$, $p = 0,004$ и $r_s = 0,850$, $p = 0,006$ соответственно) и в меньшей степени функционированием ОАП ($r_s = 0,506$, $p = 0,017$).

Таким образом, пролонгированное действие перенесенной гипоксии, рождение путем кесарева сечения создают предпосылки для нарушения постнатальной адаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных и формирования различных функциональных расстройств, требующих тщательного наблюдения и динамического инструментального обследования детей для предотвращения развития заболеваний и повышения качества их жизни в последующие возрастные периоды.

Выводы

1. Состояние новорожденных после операции кесарева сечения имеет ряд особенностей, связанных как с самим КС, так и с перинатальными факторами риска (недоношенностью и незрелостью плода, перенесенной хронической внутриутробной гипоксией и/или острой асфиксии в родах, вызывающих формирование церебральной ишемии).

2. Комплексное обследование ССС новорожденных после КС позволяет выявить дисфункциональные нарушения уже в раннем неонатальном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ипполитова Л. И. Кесарево сечение: ранняя адаптация и мониторинг развития детей / Л. И. Ипполитова, И. И. Логвинова, Е. Я. Каледина. — Воронеж, 2010. — 208 с.
2. Комиссарова Л. М. Кесарево сечение и его роль в снижении материнской и перинатальной патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. М. Комиссарова. — М., 1998. — 82 с.
3. Котлукова Н. П. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей и детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. П. Котлукова. — М., 2001. — 35 с.
4. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина, А. Г. Ильин, В. Р. Кучма // Рос. педиатр. журн. — 2005. — № 2. — С. 4—8.
5. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста / Ю. М. Белозеров, Г. Н. Потылико, В. В. Болбиков, С. Ф. Гнусаев. — М. : Мед. компьютер. системы, 1995. — 350 с.
6. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / Л. А. Кравцова, Е. Г. Верченко, М. А. Школьникова, Л. М. Макаров // Физиология и патология

сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М. А. Школьниковой, Л. А. Кравцовой. — М. : ИД «Медпрактика», 2002. — С. 21–46.

7. Greenough A. Pulmonary Hypertension in the Newborn / A. Greenough, B. Khetriwal // Paediatr Respir Rev. — 2005. — Vol. 6 (2). — P. 111–116.

8. Skinner J. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus / J. Skinner // Semin Neonatol. — 2001. — Vol. 6. — P. 49–61.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.1-053.31

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

**О. А. Пиксайкина, Т. С. Тумаева, Е. В. Зайкина,
М. А. Куличкова, Л. А. Балыкова**

Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование состояния сердечно-сосудистой системы у детей с задержкой внутриутробного развития в сравнении с детьми, соответствующими своему гестационному возрасту. В ходе исследования у глубоконедоношенных с задержкой внутриутробного развития выявлены более выраженные нарушения общего состояния в виде существенного и длительного угнетения рефлекторной деятельности, а также структурно-функциональной незрелости сердечно-сосудистой системы и нарушения ее постнатальной адаптации.

Одной из важных составляющих социально-экономического благополучия общества является качественное выхаживание детей, родившихся раньше срока. Известно, что на их долю приходится основная часть перинатальной и детской заболеваемости и смертности. Несмотря на достигнутые успехи, ряд вопросов, касающихся онтогенетических аспектов неонатальной адаптации, остаются до настоящего времени малоизученными [1; 6]. Так, пристальное внимание специалистов в последнее время привлекает задержка внутриутробного развития (ЗВУР) плода и новорожденного. Частота ЗВУР составляет от 3,5 до 30 % от числа живорожденных, а у недоношенных может достигать 60 % [2; 3]. Задержка развития может привести к дисфункции различных органов и систем вследствие нарушения постнатальной адаптации и негативно повлиять на развитие ребенка в последующем [3; 4]. Одним из главных механизмов адаптации новорожденных к усло-

виям внеутробной жизни является перестройка системы кровообращения, которая у глубоконедоношенных детей, в том числе со ЗВУР, имеет ряд особенностей, детально в настоящее время не изученных [5; 7; 8]. В связи с этим целью работы явилось изучение особенностей адаптации у глубоконедоношенных детей с задержкой внутриутробного развития.

Материал и методы. Клиническими, анамнестическими и инструментальными методами обследованы 46 глубоконедоношенных новорожденных. Наличие и степень задержки внутриутробного развития определяли по центильным таблицам. Основную группу исследования составил 21 ребенок с очень низкой массой тела (ОНМТ) и задержкой внутриутробного развития, группу сравнения — 25 детей с ОНМТ без признаков задержки развития, сопоставимые по гестационному возрасту. Критерии исключения: наличие врожденных пороков сердца, органического поражения головного мозга, генети-

© Пиксайкина О. А., Тумаева Т. С., Зайкина Е. В.,
Куличкова М. А., Балыкова Л. А., 2013

ческих синдромов, острых инфекционных заболеваний и другой тяжелой соматической патологии. В исследуемой группе мальчиков было в 2 раза меньше, чем в группе сравнения (23 % против 56 %, $p \leq 0,05$). В основной группе у всех детей была диагностирована гипотрофическая форма ЗВУР, что

подтверждается значениями массы тела ($1\ 161,38 \pm 46,92$ г — ниже Р10 центиля оценочных таблиц), тогда как в группе сравнения масса детей составила $1\ 306,36 \pm 21,71$ г, длина тела — $36,78 \pm 0,54$ см, что соответствовало их гестационному возрасту (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика новорожденных, включенных в исследование

Показатель	Исследуемая группа	Группа сравнения
Срок гестации ($M \pm m$), нед.	$30,76 \pm 0,28$	$30,24 \pm 0,72$
Масса при рождении ($M \pm m$), г	$1\ 161,38 \pm 46,92^*$	$1\ 306,36 \pm 21,71$
Длина при рождении ($M \pm m$), см	$37,0 \pm 0,6$	$36,78 \pm 0,54$
Оперативные роды, %	71,42**	40,0
Оценка по Апгар ($M \pm m$)	1 мин — $5,05 \pm 0,38^*$ 5 мин — $6,3 \pm 0,27^{**}$	1 мин — $6,13 \pm 0,21$ 5 мин — $7,3 \pm 0,15$
ИВЛ: % кол-во дней ($M \pm m$)	38,1 $11,75 \pm 2,93$	45,0 $12 \pm 1,86$

Примечание. * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,005$.

Средний возраст матерей ($29,76 \pm 1,27$ года) и порядковый номер беременности ($4,57 \pm 0,95$) в исследуемой группе были достоверно выше, чем в группе сравнения ($25,79 \pm 0,83$ года и $2,41 \pm 0,31$ соответственно, $p \leq 0,005$). 71 % детей основной группы родились оперативным путем по экстренным показаниям (что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, $p \leq 0,005$), и осложнения в родах имелись у каждого 4-го новорожденного. Почти в $1/4$ случаев дети со ЗВУР родились от многоплодной беременности, а в группе сравнения — только в 4 %. У большинства (76,19 %) новорожденных исследуемой группы внутриутробный период развития протекал на фоне тяжелого гестоза и хронической маточно-плацентарной недостаточности (в группе сравнения 28 %, $p \leq 0,001$), а также инфекционно-воспалительных заболеваний матери, чаще мочевыделительной системы (42,85 %, $p \leq 0,05$).

Состояние всех детей на момент первичного осмотра было тяжелым и определялось неврологической симптоматикой и синдромом дыхательных расстройств. В неврологическом статусе у большинства детей доминировал синдром угнетения с выраженной гипопрефлексией, мышечной гипотонией и развитием судорог у 4—5,3 % новорожденных.

38—45 % детей нуждались в ИВЛ. Практически все они имели признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС, но тяжелая церебральная ишемия, обусловленная совокупностью патологических факторов антенинтратального периода, в том числе глубокой морфологической незрелостью, чаще регистрировалась у детей исследуемой группы (36 % против 9,52 %, $p \leq 0,05$). Клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы были малоспецифичны и проявлялись бледностью, «мраморностью» кожных покровов, акроцианозом (периоральным и/или периорбитальным), изменениями звучности тонов и наличием шума в сердце без достоверных различий в группах. У $2/3$ детей со ЗВУР (в группе сравнения 51,6 %, $p \leq 0,05$), был выявлен синдром вегетовисцеральных расстройств, проявляющийся нарушением микроциркуляции («мраморность» кожных покровов, бледность, акроцианоз), терморегуляции и реже — дискинезиями желудочно-кишечного тракта.

76,2 % детей со ЗВУР находились на зондовом кормлении, а в группе сравнения таких детей было всего 48 % ($p \leq 0,05$). Восстановление сосательного рефлекса также происходило на $34,93 \pm 2,61$ сут в основной и на $22,37 \pm 3,92$ сут — в группе сравнения ($p \leq 0,05$).

По данным стандартной ЭКГ, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в исследуемых группах не различалась и составила $148,57 \pm 3,99$ и $139,25 \pm 3,93$ уд./мин. В раннем неонатальном периоде у 9,52 % глубоконедоношенных со ЗВУР отмечалась синусовая тахикардия с ЧСС $178,6 \pm 4,84$ уд./мин. У 1–2 детей обеих групп (4,0–4,46 %) с тяжелой церебральной ишемией и геморрагическими осложнениями выявлена синусовая брадикардия с ЧСС в среднем $77,3 \pm 3,96$ уд./мин, тогда как в группе сравнения таких нарушений не зафиксировано. Экточеские нарушения ритма регистрировались только у детей исследуемой группы, чаще всего наджелудочковая экстрасистолия и миграция водителя ритма (12 и 10 % соответственно, $p \leq 0,05$).

У всех детей отмечалась высокая выявляемость ST-T нарушений (в 64,00–76,19 % случаев), которые касались преимущественно изменений амплитуды и полярности зубца Т и носили распространенный характер. Нарушения проводимости по правой ножке пучка Гиса, вероятно, гипоксической природы выявлялись значительно чаще у недоношенных детей со ЗВУР (42,85 % против 16 %, $p \leq 0,05$). Выраженное отклонение электрической оси сердца вправо (до +179–+196°) обнаружено у 19,04 % недоношенных первой

группы и не зарегистрировано у детей второй ($p \leq 0,05$).

Среднее значение интервала QT (QTc) у недоношенных группы сравнения ($391,77 \pm 8,3$ мс) мало различалось. Удлинение корригированного интервала QTc выше 440 мс (в среднем до $471,66 \pm 5,61$ мс) выявлялось примерно с одинаковой частотой в обеих группах (10–12 %), однако удлинение свыше 460 мс определялось только у детей со ЗВУР. Максимальная продолжительность корригированного интервала QTc зарегистрирована у 2 детей со ЗВУР и ЦИ III степени и составляла 487 мс, что свидетельствовало о наличии выраженной электрической нестабильности миокарда на фоне общего тяжелого состояния новорожденных. Перегрузка правых отделов сердца, обусловленная дыхательными расстройствами и функционированием фетальных коммуникаций, также регистрировалась преимущественно у детей со ЗВУР (33,3 % против 8 %, $p \leq 0,05$).

По данным Эхо-КГ, межпредсердные сообщения (МПС) сопоставимых размеров выявлялись в 100 % и открытый артериальный проток (ОАП) – в 84–90 % случаев в обеих группах, при этом почти у половины обследованных проток носил гемодинамически значимый характер (табл. 2).

Таблица 2

Размеры фетальных коммуникаций по Эхо-КГ

Показатель	Исследуемая группа	Группа сравнения
МПС, мм (%)	$2,6 \pm 0,31$ (100)	$2,57 \pm 0,18$ (100)
ОАП, мм (%)	$1,72 \pm 0,10$ (90,47)	$1,73 \pm 0,10$ (84)

Достоверно чаще у детей со ЗВУР выявлялись дилатационные изменения полостей сердца – правого желудочка и правого предсердия – в 52,38 % случаев в сравнении с 20 % детей второй группы ($p \leq 0,005$), левого предсердия – 57,14 % против 16 % соответственно ($p \leq 0,005$). Признаки транзиторной легочной гипертензии зарегистрированы в 10–16 % случаев без существенных различий в группах. Систолическая дисфункция левого желудочка также с одинаковой частотой (40–42 %) обнаружена у детей обеих групп, но сочетанная диастолическая дисфункция правого и левого желудочков чаще диагностирована у детей со ЗВУР.

Таким образом, недоношенные новорожденные с очень низкой массой тела и задерж-

кой внутриутробного развития, в отличие от недоношенных, соответствующих своему гестационному возрасту, имели существенные нарушения общего состояния в виде выраженного и длительного угнетения рефлекторной деятельности, а также структурно-функциональной незрелости сердечно-сосудистой системы и нарушения ее постнатальной адаптации. Осложненное течение беременности приводит к развитию хронической гипоксии плода, замедляя процесс внутриутробного созревания органов и тканей и способствуя снижению адаптационных возможностей новорожденных, опосредуемых главным образом деятельностью нервной, эндокринной, иммунной, а также сердечно-сосудистой систем. Последний эффект проявляется в виде элек-

трической нестабильности, аритмогенной настроенности миокарда, а также гипоксически опосредованных нарушений процессов реполяризации и внутрижелудочковой проводимости. Следовательно, дети с задержкой

внутриутробного развития, особенно на фоне глубокой недоношенности, представляют группу высокого риска по развитию разнообразной патологии сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Жила Т. Н.** Факторы преждевременных родов и характеристика раннего периода адаптации недоношенных детей / Т. Н. Жила, З. В. Сиротина // II Междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный», посвященная основоположнику отечественной неонатологии акад. А. Ф. Турю (1894–1974). — СПб., 2007. — С. 207.
2. Клиническая характеристика новорожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / П. М. Крюков, А. В. Шабалдин, Л. М. Казакова [и др.] // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 106–109.
3. **Копцева А. В.** Особенности течения периода адаптации и совершенствование реабилитации недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А. В. Копцева, О. В. Иванова, А. Ф. Виноградов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 3. — С. 23–32.
4. **Лебедева О. В.** Факторы риска и особенности развития перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела / О. В. Лебедева, В. В. Белопасов. // Междунар. неврол. журн. — 2010. — № 7 (37). — С. 21–23.
5. Оценка перинатальных факторов риска у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела / В. А. Перцева, А. С. Петрова, Н. И. Захарова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 3. — С. 24–29.
6. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития / Э. В. Бушуева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова [и др.] // Сарат. науч.-мед. журн. — 2010. — Т. 6, № 3. — С. 528–530.
7. **Callaghan W. M.** The Contribution of Preterm Birth to infant Mortality in the United States / W. M. Callaghan // Pediatrics. — 2006. — Vol. 118. — P. 1566–1573.
8. **Cosmi E.** Consequences in Infants That Were Intrauterine Growth Restricted / E. Cosmi, T. Fanelli, S. Visentin // J. of Pregnancy. — 2011. — Article ID 364381. — 6 pages.

Поступила 07.12.2012.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛЕЧЕБНОЙ ГИМНАСТИКИ ПРИ АСИММЕТРИЧНОЙ ОСАНКЕ И СКОЛИОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ I—II СТЕПЕНИ

**А. Е. Болванович, Н. А. Аширова, А. О. Гусельникова,
О. Ю. Попова, И. Н. Кокорева, В. С. Ганченкова**

В трех группах больных с асимметричной осанкой и сколиотической болезнью I—II степени выполнены исследования по действию на организм различных комплексов лечебной гимнастики. Выявлено, что наиболее эффективным оказался комплекс, в который включены не менее половины упражнений асимметричного характера. А для профилактики и лечения сколиоза у спортсменов следует включить в комплекс упражнений преобладающее количество асимметричных упражнений.

Актуальность работы. Среди заболеваний опорно-двигательного аппарата в настоящее время выделяют асимметричную осанку, которая обусловлена нарушением формирования, роста, развития и функционирования мышц и связок, окружающих и поддерживающих позвоночник. Также различают сколиотическую болезнь, которая проявляется деформацией костей и суставов позвоночного столба, чаще в виде клиновидных и торсионных изменений тел, дуг и отростков позвонков; при этом окружающие мышцы и связки также существенно страдают. Различают 4 степени искривления позвоночника. Болезнь, как правило, возникает и должна выявляться в раннем детском возрасте. При отсутствии достаточных профилактических и лечебных мероприятий по мере роста человека величина деформаций увеличивается. Постепенно прогрессируют нарушения функции, осложнения и заболевания как позвоночника и опорно-двигательного аппарата, так и нервной системы, внутренних органов, всего организма.

Асимметричная осанка и сколиотическая болезнь I—II степени поддаются консервативному лечению, тогда как при сколиотической болезни III и IV степени оно не обеспечивает выздоровления, а только облегчает состояние больного и замедляет патогенез заболевания; нередко возникает необходимость использовать ортопедические корсеты и прибегать к хирургическим методам коррекции.

Основным способом лечения всех видов искривления позвоночника является лечебная физкультура (ЛФК), которая включает

лечебную гимнастику, лечебное плавание, соблюдение требований ортопедического и двигательного режима, профилактический и лечебный массаж.

Большое внимание придается ежедневному выполнению комплекса лечебной гимнастики. Посредством движений, осуществляемых в оптимальном режиме, появляется возможность замедлить патологический процесс и лечить заболевание.

К настоящему времени разработано множество методик и комплексов упражнений лечебной (корригирующей) гимнастики. В большинство известных комплексов в различной пропорции включены упражнения симметричного и асимметричного характера. Первые применяются для равномерного развития мышц левой и правой половины спины, повышения их силы, выносливости, эластичности, улучшения кровоснабжения и иннервации, вторые выполняются с учетом сторон расположения дуг искривления. В связи с тем что на выпуклой стороне искривления мышцы удлинены, истончены по структуре, тонус их ослаблен, выполняются движения для укрепления силы и восстановления тонуса. На вогнутой стороне мышцы укорочены, уплотнены, сила и эластичность их снижены, тонус повышен, связки уплотнены, поэтому движения для этой группы мышц и связок делаются с расчетом на их дистракцию, восстановление эластичности и снижение тонуса. Лица, занимающиеся лечебной гимнастикой, симметричные упражнения выполняют одинаково, синхронно, а асимметричные — по-разному, индивидуально, с учетом направ-

© Болванович А. Е., Аширова Н. А., Гусельникова А. О.,
Попова О. Ю., Кокорева И. Н., Ганченкова В. С., 2013

ления и количества дуг искривления (С-образная, S-образная, Е-образная формы сколиоза), а также особенностей торсии тел, дуг и отростков позвонков. В настоящее время опубликованы комплексы, включающие ряд упражнений деторсионного характера, но нами они пока не применялись.

В связи с тем что в известные комплексы упражнений корrigирующей гимнастики включены симметричные и асимметричные упражнения в разных по количеству и качеству сочетаниях, возникает вопрос об оптимальной их пропорции для обеспечения наибольшего эффекта в профилактике и лечении сколиоза.

Вышеперечисленные заболевания также отмечаются у спортсменов. Обычно им предлагаются комплексы гимнастики, не отличающиеся от тех, которые выполняют люди, не занимающиеся физкультурой и спортом. Однако спортсмены в ходе тренировок, кроме упражнений, необходимых для выполнения действий по их спортивной специальности, занимаются и общефизической подготовкой, что обеспечивает удовлетворительное и хорошее развитие мышц спины. Поэтому для спортсменов следует разработать и применять другие комплексы.

Цель работы — сравнить результативность воздействия двух комплексов лечебной гимнастики при сколиозе с различными сочетаниями симметричных и асимметричных упражнений, предложить комплекс упражнений для профилактики и лечения асимметричной осанки и сколиотической болезни у спортсменов.

Материал и методы исследования. Нами проводились обследование в динамике и лечение 130 детей и подростков в возрасте от 9 до 18 лет включительно. У 87 обследуемых были выявлены асимметричная осанка, у 43 — сколиотическая болезнь I—II степени (искривление до 25° по В. Д. Чаклину), из них мальчиков и юношей — 53, девочек и девушек — 77. Все пациенты не имели болевого синдрома и предъявили жалобы только на утомляемость мышц спины и плохую осанку. В качестве лечения нами были назначены и проводились ежедневные однократные занятия лечебной гимнастикой по групповому методу в зале ЛФК под контролем инструктора, а также по индивидуальному методу в домашних условиях под наблюдением родителей или самостоятельно. Последний способ занятий разрешался после обучения подросткам 14-летнего возраста. Продолжительность одного занятия 45 минут. Кроме лечебной гимнастики всем больным были назначены и контролировались

ортопедический и двигательный режимы, а при наличии показаний — другие методы лечения.

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от количества используемых симметричных и асимметричных упражнений лечебной гимнастики.

I группа — 56 человек, которые занимались по традиционной методике: комплекс упражнений включал не менее 85 % упражнений симметричного характера и до 15 % — асимметричного.

II группа — 50 человек, выполнивших 50 % симметричных упражнений и 50 % асимметричных.

III группа — 24 человека, в комплекс которых были 15 % симметричных и 85 % асимметричных упражнений. Сюда были включены только спортсмены (легкоатлеты, футболисты, волейболисты, боксеры и теннисисты), тренирующиеся по расписанию спортивной специальности 4–5 раз в неделю. Они были обучены упражнениям преимущественно асимметричного характера для самостоятельных занятий, потому что в ходе спортивных тренировок в достаточной мере развивают свою мышечную систему симметричными упражнениями.

Всем пациентам выполнялись сравнительные исследования до и после прохождения курса занятий, которые были запланированы и проводились с каждым больным в течение 4 календарных месяцев. Осуществлялся опрос с констатацией жалоб, изучением анамнеза основного и сопутствующих заболеваний, особенностей физического развития, истории жизни. В качестве общего обследования выполнялись аускультация легких и сердца, подсчет пульса, измерение артериального давления, пальпация органов брюшной полости. Визуально и пальпаторно определялись тонус и степень напряжения мышц спины. Проводимое исследование характера и степени искривления включало выявление особенностей физиологических и патологических изгибов, ортопедических деформаций, дуг искривления, развития реберного и позвоночного горба, асимметрии расположения остистых отростков. Размеры определялись в миллиметрах. Констатировался уровень расположения надплечий, измерялись вертикальная и горизонтальная асимметрия углов лопаток и лопаточных остеов, горизонтальная высота треугольников талии, отклонение таза по уровню гребней и передних верхних остеов подвздошных костей, выполнялось сравнение длины нижних конечностей, выявлялось отсутствие или наличие плоскостопия. Изменились и антропометрические показатели,

косвенно отражающие динамику физического развития ребенка и подростка: рост, масса, спирометрия, динамометрия кисти, силовая выносливость мышц, подвижность позвоночника. В ходе первичного обследования при подозрении на торсию позвонков и наличие сколиотической болезни пациент направлялся на рентгенологическое обследование — делались рентгенограммы грудного и поясничного отделов позвоночника в положении стоя и лежа в прямой проекции, измерялись углы искривления по способу Кобба, что позволяло уточнять диагноз. После прохождения курса занятий контрольное рентгенологическое исследование, как правило, не проводилось.

Оценка эффективности лечения осуществлялась после 4-месячного курса лечебной гимнастики на основании сравнительных данных самочувствия, общего состояния больного, комплексного измерения степени

искривления позвоночника и антропометрических показателей вышеописанными способами. В ходе анализа была использована четырехбалльная система. Выздоровление отмечалось, когда при контрольном обследовании не было найдено признаков искривления позвоночника, улучшение — когда степень деформации уменьшалась, оценка «без изменений» выставлялась при отсутствии существенной положительной динамики в измерениях, но, учитывая, что за прошедший от начала занятий триместр увеличивался рост больных и это могло усилить степень искривления, отсутствие неблагоприятных изменений тоже принималось за положительный результат. Ухудшение состояния было признано в случаях, когда измерения выявляли отрицательную динамику показателей.

Результаты. Оценочные показатели отражены в представленной ниже таблице.

Таблица

Оценка эффективности лечения

Группа	Выздоровление	Улучшение	Без изменений	Ухудшение	Всего
I	8 (14,3 %)	26 (46,4 %)	14 (25,0 %)	8 (14,3 %)	56
II	10 (20,0 %)	32 (64,0 %)	4 (8,0 %)	4 (8,0 %)	50
III	4 (16,7 %)	12 (50,0 %)	8 (33,3 %)	—	24

Вследствие сравнительного анализа выявлено, что наилучшие результаты лечения получены в группе больных, выполнивших комплекс, включающий равное применение симметричных и асимметричных упражнений, где выздоровление и улучшение отмечались у 84,0 % занимающихся. На втором месте оказалась группа спортсменов — 66,7 % хороших результатов. В условиях применения традиционного комплекса, в котором асимметричные упражнения составляют около 15 %, случаев выздоровления и улучшения было меньше — 60,7 %.

Обсуждение. Настоящими исследованиями было подтверждено, что симметричные и асимметричные упражнения корректирующей гимнастики при сколиозе действуют на мышцы, связки и костный остов позвоночника различным образом. Симметричные движения обеспечивают одинаковое развитие мышц левой и правой половины спины, развивают их силу, выносливость, эластичность,

равномерно улучшают кровоснабжение и иннервацию. Асимметричные упражнения целенаправленно и избирательно действуют на структурные элементы спины, постепенно уменьшая величину искривления позвоночника. На выпуклой стороне искривления увеличивается объем мышц, повышаются их сила и тонус. На вогнутой стороне восстанавливаются длина и эластичность связок и мышц, нормализуется тонус последних.

Применяя различные комплексы лечебной гимнастики, удается добиться хороших результатов — у большинства пациентов с асимметричной осанкой и сколиотической болезнью отмечается улучшение или выздоровление. Однако эффективность положительного воздействия комплекса зависит в значительной мере от пропорции включенных в него симметричных и асимметричных упражнений.

На основании сравнительного анализа действия трех различных комплексов упраж-

нений корrigирующей гимнастики в ходе лечения больных с искривлением позвоночника сделаны следующие **выводы**.

1. Более эффективным является комплекс лечебной гимнастики при сколиозе, где количество асимметричных упражнений составляет 50 %, по сравнению с традиционным

комплексом, в котором только 15 % асимметричных упражнений.

2. Лицам, занимающимся спортом, имеющим искривление позвоночника, целесообразно рекомендовать комплекс упражнений, включающих преимущественно асимметричные упражнения — до 85 %.

Поступила 07.12.2012.

ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

УДК 616.379 – 008.64

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ МАКРОАНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Р. В. Акашев, А. В. Пигачев, И. Н. Пиксин,
П. И. Карпушкина, Н. А. Чапаев,
А. С. Московченко, И. Э. Х. Осман**

Обследованы 64 больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы. Для инструментальной оценки артериального кровотока использовали ультразвуковое дуплексное сканирование (ЦДФ) и цветное допплеровское картирование (ЦДК), позволяющее визуализировать изучаемую артерию и дать полную морфологическую функциональную характеристику поражения. Применение современных методов позволяет установить степень нарушения периферического и магистрального кровотока, оценить результаты лечения.

Актуальность. Синдром диабетической стопы (СДС) — это патологическое состояние, которое возникает на фоне поражения периферических нервов, сосудов, проявляется острыми и хроническими язвами и гнойно-некротическими процессами, которые приводят к развитию гангрены нижних конечностей и ранней инвалидизации больных. Диабетическая макроангиопатия развивается при поражении крупных и средних магистральных артерий и имеет ряд особенностей:

- 1) развивается на 10–15 лет раньше;
- 2) характеризуется быстрым прогрессивным течением;
- 3) носит дистальный характер;
- 4) характерна продольная облитерация всей артерии;
- 5) протекает параллельно с микроангиопатией, что обуславливает слабое развитие коллатералей;
- 6) атеросклеротическая бляшка остается нестабильной, быстро деформируется, распадается и приводит к тромбоэмбическим осложнениям.

Основными причинами, приводящими к возникновению хронической ишемии нижних конечностей, являются поражения сосудов среднего и мелкого калибра, диффузный склероз интимы, кальцифицирующий склероз (синдром Менкеберга). Ежегодно в мире при сахарном диабете проводят 2,8–4,5 млн высоких ампутаций людям трудоспособного возраста. Не уменьшается число повторных ампутаций, летальность при которых достигает 15–28 %. В связи с этим Постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715 сахарный диабет включен в перечень социально значимых заболеваний.

Цель исследования — улучшение диагностики диабетической макроангиопатии при синдроме диабетической стопы (СДС).

Материалы и методы исследования. При обследовании больных с СДС с признаками макроангиопатии проводили осмотр, пальпацию магистральных артерий, аусcultацию крупных артериальных стволов, осуществляли функциональные пробы (Опеля, Панченко), которые в случае бессимптомного

© Акашев Р. В., Пигачев А. В., Пиксин И. Н., Карпушкина П. И., Чапаев Н. А., Московченко А. С., Осман И. Э. Х., 2013

течения помогали заподозрить артериальный стеноз. Степень тяжести диабетической макроangiопатии определяли по классификации облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей Фонтейна – Лериша – Покровского (1979): 1-я стадия – бессимптомное атеросклеротическое поражение артерий, выявляемое только при инструментальном исследовании; 2-я стадия – артериальная недостаточность, возникающая при функциональной нагрузке (перемежающаяся хромота), боли при ходьбе на расстояние менее 100 м; 3-я стадия – артериальная недостаточность в покое (ишемия покоя); 4-я стадия – трофические нарушения, некроз тканей и/или гангрена.

Для инструментальной оценки артериального кровотока использовали ультразвуковое дуплексное сканирование (ЦДС) и цветное доплеровское картирование (ЦДК). Метод основан на эффекте Доплера и заключается в регистрации через накожные датчики пучка ультразвуковых колебаний, отраженных от поверхности движущейся в сосуде крови. Исследовали доступные для локации артерии: бедренную, подколенную, заднюю большеберцовую, тыла стопы. Рентгеноконтрастная ангиография выполнялась пациентам, которым планировалось выполнение реконструктивной операции.

Результаты исследования. За 2010–2011 гг. были обследованы и пролечены 64 больных с ишемической формой СДС. Среди них было 36 (56 %) женщин и 28 (44 %) мужчин. Средний возраст составил $63,8 \pm 22,4$ года. При поступлении всем больным проводили ЦДС артерий нижних конечностей, получали информацию о характере кровотока: магистральный; измененный магистральный; коллатеральный; низкий коллатеральный. Определяли сегмент поражения: аортоподвздошный; бедренно-подколенный; голеностопный (дистальный). Изучение кровотока было возможно по относительно крупным артериям (более 1–2 мм). Проводили аускультативный анализ сигналов, регистрацию и интерпретацию кривых его скорости, количественную оценку линейной скорости кровотока (ЛСК) в сантиметрах в секунду (см/с) измерение регионарного артериального давления (РАД) в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.) и расчет лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Локацию и запись ультразвуковых доплеровских сигналов скорости кровотока проводили в положении пациента лежа на спине с плечевой артерией, общей бедренною артерией (ОБА), задней большеберцовой артерии (ЗБА), артерии тыла стопы (АТС) и на жи-

воте, при записи подколенной артерии (ПА) – билатерально у каждого больного. Полученные данные с плечевой артерии использовали при сопоставлении параметров периферического кровообращения верхних и нижних конечностей в норме и анализе изменений отношений при поражении артерий. Аускультативно артериальный сигнал короткий и трехкомпонентный – начальный звук громкий и высокочастотный, а два последующих имеют меньшую громкость и более низкую тональность. Диагностическими критериями сужения просвета сосуда являлись: снижение частоты и нарастание продолжительности звука, переход от трехкомпонентного сигнала к однокомпонентному. Пульсовая волна периферического артериального кровотока графически изображалась тремя составляющими: 1) наибольшее отклонение в систоле, обусловленное прямым кровотоком; 2) обратный кровоток в ранней диастоле, связанный с артериальным рефлюксом; 3) отклонение в поздней диастоле, вызванное кровотоком вперед, за счет эластической отдачи сосуда. Для нормальной ультразвуковой кривой были характерны: крутой подъем и спуск, острая вершина первой компоненты, выраженный обратный кровоток. По мере прогрессирования стенозирующего процесса изменялась форма пульсовой волны. При патологии исчезала составляющая обратного кровотока, притуплялся пик скорости, увеличивалось время подъема и спада ультразвуковых сигналов скорости кровотока. При поражении в аортоподвздошной зоне менялись кривые скорости кровотока на всех артериях обеих конечностей. При окклюзии в бедренно-подколенном сегменте изменения отмечались только в дистальных отделах, а появление реверсивной фазы кровотока дистальнее сужения говорило о хорошо развитом коллатеральном кровообращении и сохраняющейся проходимости нижележащей артерии.

Количественную оценку ультразвуковых сигналов скорости кровотока проводили на основании автоматически регистрируемых показателей. Линейная скорость кровотока в ОБА у здоровых людей несколько превышает величину кровотока в плечевой артерии и достоверно снижается в дистальном направлении. Дополнительно определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), который позволял оценить тяжесть окклюзионного поражения артерий без уточнения локализации стеноза. Для этого с помощью пневматической манжетки определяли АД в средней трети плеча и нижней трети голени и оценивали ЛПИ, который в норме колебался от 1,02 до

1,20. Гемодинамически значимым считался индекс ниже 0,8. ЛПИ достоверно снижается уже в начальных стадиях расстройства периферического кровообращения и у большинства пациентов совпадает с выраженностю перемежающейся хромоты. При ЛПИ ниже 0,4 у больных диагностировалась критическая ишемия. В большинстве случаев ЛПИ не является диагностическим критерием из-за ложно высоких значений на фоне медиакальциноза артериальной стенки (сyмтом Менкеберга). У 10,5 больного при клинически отчетливой ишемии показатель ЛПИ остается в пределах нормы.

Цветное дуплексное картирование позволяет визуализировать изучаемую артерию и дать полную морфологическую и функциональную характеристику поражения. Основными параметрами оценки являлись: степень сужения артерии (выраженная в процентах), локализация атеросклеротической бляшки, ее протяженность, эхогенные свойства и состояние покрышки. Определяли гемодинамические характеристики; нарушение спектра кровотока и скоростные характеристики потока в различных по отношению к стенозу отделах артерии. При стенозе артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета при ЦДК выявляли признаки, типичные для атеросклероза. Это неравномерное сужение просвета сосуда, нечеткая визуализация артериальной стенки, значительное утолщение комплекса интима-медиа и его уплот-

нение, атеросклеротические бляшки. Гемодинамически значимым явилось сужение просвета артерии на 50 % и более. Клиническое значение имело выявление «нестабильной» бляшки, которая представлялась как эхогетерогенное образование с преобладанием эхонегативного (мягкого компонента), нарушения целостности бляшки. Морфологически оно соответствовало распаду и кровоизлиянию в толщу бляшки. При этом повышается вероятность развития тромбоэмбolicких осложнений.

При дистальной диабетической полинейропатии нижних конечностей гемодинамические показатели не отличались от результатов здоровых людей. Выявлялось сохранение или незначительное неравномерное сужение просвета артерий на всем протяжении, отсутствие или небольшое уплотнение и сохранение экскурсии стенок, симметричность кровотока по мышечному типу. При склерозе Менкеберга у лиц с автономной нейропатией обнаруживалось увеличение толщины артериальной стенки с наличием эхосигналов высокой интенсивности и акустической тени, перекрывающей подлежащие ткани, что морфологически соответствовало отложению солей кальция.

Выводы. Применение современных методов позволяет объективно оценить степень нарушения периферического и магистрального кровотока, оценить степень изменений до и после лечения.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.33-005.1

ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ ИЗ ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

В. И. Давыдкин, П. М. Богдашкин

Проанализированы результаты диагностики и лечения 95 случаев острых повреждений слизистой желудка. Установлено, что непосредственными причинами развития тяжелых кровотечений стали возникновение повторных множественных острых язв желудка на фоне неэффективной медикаментозной терапии основного заболевания, тяжелая сопутствующая патология, развитие выраженных гемостатических нарушений. Эти случаи с учетом данных других авторов свидетельствуют о необходимости более широкого использования эндоскопического или медикаментозного гемостаза и применения эффективных способов медикаментозной профилактики кровотечения.

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта до настоящего времени остаются одной из острейших проблем неотложной хирургии [13]. Многообразие причин, приводящих к возникновению гастроудоденальных кровотечений [3; 11], обуславливает чрезвычайные трудности для формирования единых рекомендаций в отношении вида и объема лечебной помощи при данной патологии.

Неуклонный рост количества больных с гастроудоденальными кровотечениями отмечен в основном за счет стрессовых, медикаментозных и НПВС-индуцированных язв, синдрома Mallory — Weiss, варикозного расширения вен пищевода и желудка [5], а также различных форм эрозивно-язвенного гастрита на фоне тяжелой сопутствующей патологии сердца и легких [6; 13]. Особое место занимают острые изъязвления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), которые развиваются в течение ближайших 3–5 сут под воздействием провоцирующих факторов (операция, шок, сепсис, обширные ожоги и т. д.) [7; 8].

До настоящего времени показатели общей летальности при гастроудоденальных кровотечениях остаются высокими и колеблются в пределах 2,7–35,2 % [12; 13], послеоперационная летальность составляет 10–12 %, а при рецидивах кровотечения достигает 40 % [10].

Летальность остается значительной, несмотря на применение новых антисекреторных препаратов, различных эндоскопических и эндоваскулярных методов гемостаза,

органосберегающих операций [10; 13], и не имеет тенденции к снижению.

С целью унификации лечебно-диагностических приемов для обозначения этой разнородной группы нозологий Б. Р. Гельфандом и соавт. [1] предложен термин «синдром острого повреждения желудка» (СОПЖ), отражающий общность патологических процессов в слизистой желудка при различных этиологических факто-

рах. На сегодняшний день перспективы улучшения результатов лечения связывают с профилактикой кровотечений. В качестве средств профилактики и терапии острых эрозивно-язвенных поражений желудка общеизвестны современные антисекреторные препараты, и прежде всего ингибиторы протонной помпы [4].

Таким образом, высокая частота стрессовых эрозивно-язвенных поражений гастроудоденальной зоны и высокие цифры летальности при кровотечениях из стрессовых язв требуют дальнейшего поиска оптимальной лечебной тактики.

Нами были поставлены задачи изучить структуру, особенности клиники, степень волемических нарушений при кровотечениях из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка; определить возможности и эффективность медикаментозной терапии и профилактики рецидива кровотечения; изучить эффективность способов гемостаза при кровотечениях из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка и пути улучшения результатов лечения.

© Давыдкин В. И., Богдашкин П. М., 2013

Материал и методы исследования.

Был проведен анализ 95 клинических наблюдений кровотечений из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка. Пациенты проходили лечение в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4» в период 2010–2012 гг. Пищеводные

кровотечения отмечены у 25,2 % больных, пищеводно-желудочные – у 21,1 % и желудочные – у 53,7 % (табл. 1). Лидирующее положение занимают язvенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, синдром Mallory – Weiss, портальная гипертензия, острые язвы желудка и эрозивный гастрит.

Таблица 1

Характеристика причин эрозивно-язвенных кровотечений

Заболевание	Количество	%
Пищеводные		
Варикозное расширение вен пищевода	24	25,3
Эрозивный эзофагит	17	17,9
	7	7,4
Пищеводно-желудочные		
Разрывно-геморрагический синдром (Mallory – Weiss)	20	21,1
Желудочные		
Острые язвы желудка и геморрагический гастрит	51	53,7
Опухоль желудка	16	16,8
Язvенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	6	6,3
Синдром Dieulafoy	27	28,4
	2	2,1
Итого	95	100

Тяжесть кровопотери оценивалась по методу А. И. Горбашко (1985). Больным сразу же после поступления начинали медикаментозное лечение, которое включало общепринятую гемостатическую, инфузционно-трансфузионную терапию, препараты для коррекции коагулационных расстройств, антисекреторной и эрадикационной терапии.

Заместительную терапию проводили при кровотечении тяжелой или средней тяжести, а также при выполнении экстренной операции исходя из ориентировочного объема кровопотери. Она определялась по формуле

$$V = Pq((Ht_1 - Ht_2)/Ht_1),$$

где V – объем кровопотери, мл; P – масса больного, кг; q – эмпирическое число, отражающее количество крови в килограмме массы (70 мл для мужчин и 65 мл для женщин); Ht_1 – гематокрит в норме (для мужчин 40–50 и для женщин 35–45); Ht_2 – гематокрит больного через 12–24 ч от начала кровотечения.

Заместительная терапия была направлена на восполнение кровопотери и коррекцию патологического симптомокомплекса, связанного с основным и сопутствующими заболеваниями.

Всем неоперированым больным в ходе консервативной терапии проводился динамический контроль показателей гемоглобина,

гематокритной величины и количества эритроцитов ежедневно, а также при изменении клинической картины и в ходе заместительной терапии.

В оценке объема циркулирующей крови (ОЦК), объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и эритроцитов (ОЦЭр) использовали методику И. Ш. Сиразиева и М. М. Миннегалиева [9] по специальной номограмме.

Для диагностической эндоскопии использованы эндоскопы GIF Q-20 фирмы «Olympus» (Япония). Для эндоскопической оценки характера кровотечения использовали классификацию I. Forrest (1987): F1 – продолжающееся кровотечение; F1a – струйное кровотечение; F1b – подтекание крови из-под сгустка; F2 – состоявшееся кровотечение; F2a – наличие тромбированного сосуда или свежего сгустка в области источника кровотечения; F2b – наличие точечных тромбов, солянокислого гематина в области источника кровотечения; F3 – отсутствие признаков кровотечения в момент исследования при наличии локальных поражений.

Эндоскопическое исследование проводили и перед выпиской из стационара после окончания консервативной терапии, срочно – при клинике рецидива или продолжающегося кровотечения, а также для оценки эффективности медикаментозного гемостаза.

Собственные результаты. Анализ клинических наблюдений показал увеличение числа больных с гастродуodenальными кровотечениями. Эрозивно-язвенные желудочные кровотечения чаще отмечались у лиц мужского пола (70,5 %), наибольшая заболеваемость в возрасте 31–50 лет (40,0 %), с увеличением возраста она снижается.

В последние годы отмечен рост числа больных с синдромом Mallory—Weiss, что связано прежде всего с ростом числа больных, злоупотребляющих алкоголем. У всех

пациентов наступлению кровотечения предшествовала рвота после приема алкоголя.

При анализе причин поздней доставки больных установлено игнорирование пациентами наличия черного («дегтеобразного») стула (мелены). И наоборот, рвота «кофейной гущей» служила убедительным доводом для вызова скорой помощи. Своевременная доставка пациентов в хирургический стационар отмечена лишь в 11,6 % случаев. Во многом это и определяло высокую частоту тяжелой кровопотери (59,9 % больных) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение степени тяжести кровотечения

Тяжесть кровотечения	Количество	%
I степень	38	40,0
II степень	33	34,7
III степень	24	25,3
Всего	95	100

Не удалось найти коррелятивную связь между давностью кровотечения и исходом лечения. Это объясняется тем фактом, что интенсивность кровотечения у больных, поступающих через сутки и более, носила признаки низкого риска рецидива по Forrest. Наибольшая доля приходилась на язвенную бо-

лезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и на синдром Mallory — Weiss, однако для них более характерна легкая степень кровотечения. У больных же с портальной гипертензией отмечена наиболее тяжелая степень кровотечения, что представляло значительный риск для их жизни (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость тяжести кровотечений от их причин

Тяжесть кровотечения	Синдром Mallory — Weiss	Эрозивный гастрит, острые язвы желудка	Варикозное расширение вен пищевода	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Прочие	Всего
I степень	12 (60,0 %)	4 (25,0 %)	—	11 (40,7 %)	11 (73,3 %)	38 (40,0 %)
II степень	5 (25,0 %)	11 (68,8 %)	2 (11,8 %)	12 (44,4 %)	3 (20,0 %)	33 (34,7 %)
III степень	3 (15,0 %)	1 (6,3 %)	15 (88,2 %)	4 (14,8 %)	1 (6,7 %)	24 (25,3 %)
Итого	20 (21,1 %)	16 (16,8 %)	17 (17,9 %)	27 (28,4 %)	15 (15,8 %)	95 (100 %)

Эрозивно-язвенные кровотечения сопровождаются высокой частотой рецидивов (32,6 %). Поэтому при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, невозможности проведения эндоскопического гемостаза необходимо использование хирургического гемостаза.

Повторные кровотечения чаще возникали у лиц, у которых основное заболевание связано с приемом алкоголя (41,9 %), на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (20,5 %), инфаркта миокарда (12,9 %) и приема НВПС (9,7 %) (табл. 4).

Таблица 4

Заболевания, способствующие возникновению повторных кровотечений

Заболевания, которые привели к рецидиву кровотечения	Количество	%
Заболевания, связанные с приемом алкоголя	13	41,9
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	6	19,4
Инфаркт миокарда	4	12,9
Прием НВПС	3	9,7
Травматические повреждения	2	6,5
Острые нарушения церебрального кровоснабжения	1	3,2
Другие причины	2	6,5
Итого	31	100

При оценке динамики объема циркулирующей крови и ее компонентов достоверных различий в зависимости от тяжести кровотечения не выявлено. Этот факт можно объяснить тем, что вследствие снижения осмотического и онкотического давления крови происходят перераспределение ее жидкой части, выход тканевой жидкости в сосудистое русло и компенсация волемических изменений. Однако наблюдается снижение ОЦЭР, что отражается на дыхательной функции крови, усугубляет тканевую гипоксию, которая приводит к открытию артериовенозных шунтов. Вследствие шунтирования крови степень тканевой гипоксии увеличивается. Если при легкой степени кровотечения дефицит ОЦК складывается как из дефицита ОЦП, так и в меньшей степени из дефицита ОЦЭР, то при средней, а особенно при тяжелой степени дефицит ОЦК преимущественно складывается за счет дефицита ОЦЭР. Этот факт обуславливает необходимость взвешенного подхода к назначению адекватной инфузционно-трансфузационной терапии.

С целью устранения дефицита объема циркулирующей крови, улучшения транскапиллярного обмена и уменьшения миграции в ткани активных компонентов коллоидных средств производили переливание как кристалloidных, так и коллоидных растворов. После заполнения сердечно-сосудистого русла посредством инфузционной гемодилюции применяли эритроцитарную массу, которая улучшала дыхательную функцию.

При легкой степени кровопотери (40,1 % больных) инфузционная терапия дополнялась гемостатической и восполнением дефицита ОЦК кристалloidными и коллоидными средствами. При средней степени тяжести кро-

вопотери (34,7 % больных) 1/2 объема дефицита ОЦК возмещалась эритроцитарной массой, другая половина — коллоидными и кристалloidными растворами. При тяжелой степени (25,2 % больных) дефицит ОЦК возмещали препаратами крови в полном объеме. Дефицит ОЦК восполняли в течение первых 6 часов на 60–70 %, а к исходу 1-х суток — полностью.

Несмотря на проведение инфузционно-трансфузционной терапии, к моменту выписки дефицит ОЦК сохранялся на уровне $800,2 \pm 82,3$ мл, более значительным был дефицит ОЦП — $222,2 \pm 8,8$ мл, дефицит ОЦЭР — $1\ 022,7 \pm 90,9$ мл. Постгеморрагическая анемия средней тяжести диктовала необходимость приема в амбулаторных условиях препаратов железа и контроль за восстановлением показателей крови.

В группе оперированных больных до хирургического вмешательства степень волемических нарушений недостоверно отличалась от исходных волемических показателей пациентов, получивших только консервативное лечение. После различных оперативных вмешательств показатели гемодинамики различались также несущественно, но конечные показатели были более благоприятными, чем при консервативном лечении эрозивно-язвенных кровотечений, хотя хирургические вмешательства выполнялись у больных с тяжелой степенью кровопотери, а также при рецидиве и продолжающемся (профузном) кровотечении.

При анализе результатов лечения больных с эрозивно-язвенными кровотечениями установлено, что на момент поступления лишь у 5,3 % пациентов было струйное кровотечение, которое остановлено хирургическим путем (табл. 5). Кровотечения F1b-ста-

дии были у больных с порталной гипертензией, которым проводились баллонная тампонада зондом Блекмора, гемостатическая те-

рапия, терапия нитратами и аналогами соматостатина. Продолжительность тампонады была до 4–5 сут.

Таблица 5

Эндоскопическая картина согласно классификации J. Forrest и варианты гемостаза

Критерии	FIIa	FIIb	FIIa	FIIb	FIIc	FIII	*
Количество	5 (5,3 %)	8 (8,4 %)	25 (26,3 %)	41 (43,2 %)	7 (7,4 %)	5 (5,3 %)	4 (4,2 %)
Вариант гемостаза	Хирургический**	Медикаментозный*** + зонд Блекмора	Медикаментозный	Медикаментозный	Медикаментозный	Медикаментозный	Медикаментозный

Примечания. * — эзофагогастроуденоскопия не выполнена вследствие тяжелого алкогольного опьянения пациентов либо отказа от обследования; ** — ушивание кровоточащего сосуда; *** — традиционная гемостатическая терапия.

В стадии остановившегося кровотечения и ненадежного гемостаза (FIIa) поступили 26,3 % больных, в стадии FIIb (стойкого гемостаза) — 43,2 %. Всем больным проводилась консервативная терапия. В стадии оккультного кровотечения поступили 5,3 % пациентов; им проведена гемостатическая и антисекреторная терапия для профилактики его рецидива.

У небольшого числа больных проведен эндоскопический гемостаз (при FIIb). Использовались такие методы эндоскопического гемостаза, как обработка дефекта или источника кровотечения капрофером, аппликация на дефект слизистой, инфильтрация слизистой вокруг дефекта сосудосуживающими препаратами. Однако следует отметить, что даже при наличии хорошего материального обеспечения эндоскопической службы возможность достижения стойкого гемостаза при FIIa и FIIb проблематична.

У 82 (86,3 %) больных кровотечение остановлено с помощью медикаментозной терапии. При этом для системной гемостатической терапии у 72 (75,8 %) из 95 больных использованы этамзилат (дицинон) 12,5% — 2 мл (в/в, в/м) 4 раза в сутки, викасол 1% — 1 мл (в/в, в/м) 2 раза в сутки и хлорид кальция 1% — 100 мл (в/в) 2 раза в сутки, аминокапроновая кислота 5% — 100 мл (в/в) 1–2 раза в сутки у 33 (34,7 %), а контрикал (по 50 000 ЕД в сутки) — у 20 (21,1 %) больных. У 80 (84,2 %) больных с целью достижения пролонгированного гипоацидного состояния использованы ингибиторы протонной помпы (ИПП) или блокатор H₂-гистаминовых рецепторов (квамател) по

20–40 мг внутривенно болюсно или внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора в течение 2–4 сут с переходом на пероральный прием. У остальных пациентов с активным кровотечением антисекреторная терапия в режиме болюсного или внутривенного введения не имела смысла.

Пациентам, которым проведена хирургическая остановка кровотечения, после операции продолжена терапия ИПП. До 2012 г. использовали оmez по 20–40 мг 2 раза в сутки, в настоящее время предпочтение отдается ультопу в той же дозировке. Такое введение направлено на быстрое (в течение 2 часов) достижение эффекта продолжительностью до 24 часов.

После остановки кровотечения при острых язвах желудка и двенадцатиперстной кишки курс эрадикационной терапии получили лишь 15 (15,8 %) больных. Как правило, назначали омепразол в дозе 80 мг/сут, кларитромицин в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин 1 000 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии была 7 дней.

При кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода интенсивная гемостатическая и инфузионная терапия дополнена баллонной тампонадой зондом Блекмора, а у 4 (23,5 %) из 17 больных с целью купирования портального криза терапия включала пролонгированную внутривенную инфузию нитратов (нитроглицерина) через инфузомат.

В целом хирургические методы остановки кровотечения использованы лишь у 13 (13,7 %) пациентов.

Чрезвычайно важным в своевременной диагностике и профилактике кровотечения

является контроль отделяемого через желудочный зонд, купирование ретенции желудочного содержимого (профилактика пареза) и введение через зонд ИПП. Данный вид лечения проведен у 24 (30,8 %) из 78 больных с изъязвлениями слизистой желудка. Декомпрессия желудка препятствовала транслокации бактерий через атрофичную слизистую оболочку, улучшала моторно-эвакуаторную функцию, способствовала удалению соляной кислоты и пепсина, снижала ацидопептическую агрессию.

Основными критериями, определяющими хирургическую тактику, считаем эндоскопические данные, продолжительность и тяжесть кровотечения, степень операционного риска, наличие хронических сопутствующих заболеваний. Резекция желудка в качестве способа остановки профузного кровотечения использована у 6 больных (у 2 — с резектируемыми опухолями желудка, у 4 — с множественными язвами слизистой желудка без типичного язвенного анамнеза) (табл. 6). Летальные исходы отмечены у 3 больных.

Таблица 6

Характер оперативных вмешательств при эрозивно-язвенных кровотечениях

Причина кровотечения	Резекция желудка	Иссечение кровоточащих участков слизистой	Операция Таннера — Пациоры	Прошивание кровоточащих вен кардии, пищевода, разрывов слизистой	Прошивание кровоточащего сосуда, левой желудочной артерии	Всего
Варикозное расширение вен пищевода	—	—	2 (1)	1	—	3 (1)
Синдром Mallory — Weiss	—	—	—	1	—	1
Острые язвы желудка и ДПК	4 (2)	1 (1)	—	—	1	6 (3)
Опухоли желудка	2 (1)	—	—	—	—	2 (1)
Синдром Dieulafoy	—	—	—	—	1 (1)	1 (1)
Итого	6 (3)	1 (1)	2 (1)	2	2 (1)	13 (6)

Примечание. В скобках указано число летальных исходов.

У 1 больного с синдромом Dieulafoy остановка профузного кровотечения стала возможной только хирургическим способом. Использована малотравматичная операция — гастротомия, прошивание кровоточащего сосуда.

При множественных острых язвах желудка, осложненных продолжающимся кровотечением (FIA), прошивание кровоточащего сосуда и перевязка левой желудочной артерии проведена 1 больному, иссечение и прошивание кровоточащих участков слизистой желудка — еще 1 больному (с летальным исходом). Операция Таннера — Пациоры выполнена 2 пациентам с портальной гипертонией на фоне профузного кровотечения, из которых 1 больной погиб от рецидива портального кровотечения и тромбофлебита селезенки.

Прошивание разрывов слизистой выполнено 1 пациенту, поступившему с синдромом Mallory — Weiss III—IV степени с клини-

кой профузного продолжающегося кровотечения при неэффективности медикаментозного и эндоскопического гемостаза. Иссечение кровоточащих участков желудка по типу клиновидной резекции при острых множественных язвах выполнено 1 больному с летальным исходом.

В настоящее время важнейшим методом профилактики острых эрозивно-язвенных поражений и их осложнений признано проведение интенсивной антисекреторной терапии. С этой целью у 80 (у 84,2 %) из 95 больных нами использован омепразол. Как правило, он назначался в обычных дозировках, а в случаях большого риска рецидива кровотечения — по 80 мг внутривенно болясно, затем по 8 мг/ч в течение 3 сут с переходом на пероральный прием. После остановки кровотечения 10,5 % больных получали квамател в дозе 20 мг 2 раза в день внутривенно и преимущественно с омепразолом также в дозе 20 мг 2 раза в сутки. В случае остановивше-

гося кровотечения или низкого риска рецидива по данным гастроскопии переходили на прием антисекреторных препаратов внутрь.

Рецидивы кровотечения отмечены у 20 % больных, получавших квамател, и у 12,5 % из получавших ИПП. Общая летальность составила 3,7 % (3 из 82 больных, получавших медикаментозную терапию). Общая послеоперационная летальность составила 46,2 % — 6 из 13 больных, оперированных на фоне профузных и рецидивных кровотечений тяжелой степени или в критических состояниях. Непосредственными причинами развития тяжелых кровотечений стали возникновение повторных множественных острый язв желудка на фоне неэффективной медикаментозной терапии основного заболевания; тяжелая сопутствующая патология; развитие выраженных гемостатических нарушений. Эти случаи, с учетом данных других авторов, свидетельствуют о необходимости более широко-го использования эндоскопического или медикаментозного гемостаза и применения эф-

фективных способов медикаментозной профилактики кровотечения.

Таким образом, для улучшения результатов лечения кровотечений из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка целесообразна дифференцированная лечебная тактика, основанная на клинико-эндоскопических критериях и адекватной антисекреторной терапии. При продолжающемся и рецидивном кровотечении (FIA) показана его хирургическая остановка, при FIB и FIIC — эндоскопический гемостаз в зависимости от причины кровотечения на фоне проводимой медикаментозной терапии. При FIB — FIIC считаем обоснованным проведение гемостатической терапии в сочетании с ингибиторами H^+/K^+ -АТФ-зы или H_2 -блокаторами. Использование антисекреторных препаратов как с лечебной, так и с профилактической целью абсолютно необходимо при острых изъязвлениях слизистой, у лиц, находящихся в критических состояниях, а аналогов соматостатина — при портальной гастропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гельфанд Б. Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б. Р. Гельфанд, А. Н. Мартынов, В. А. Гурьянов // Хирургия. Consilium Medicum. — 2003. — Прил. 2. — С. 16–20.
2. Гельфанд Б. Р. Профилактика стресс-язв у больных в критических состояниях : метод. рекомендации РАСХИ / Б. Р. Гельфанд. — М., 2004. — 34 с.
3. Гринберг А. А. Хирургическое лечение осложнений гастродуodenальных язв / А. А. Гринберг, И. Г. Джитава, Е. Г. Казакова // Рос. мед. журн. — 2000. — № 5. — С. 38–40.
4. Ивашкин В. Т. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 17.
5. Курыгин А. А. Неотложная хирургическая гастроэнтерология // А. А. Курыгин, Ю. М. Стойко, С. Ф. Багенко. — СПб., 2001. — С. 568.
6. Луцевич Э. В. Диагностика и лечение язвенных гастродуodenальных кровотечений // 50 лекций по хирургии / под ред. В. С. Савельева. — М. : Media Medica, 2003. — С. 260–263.
7. Панцырев Ю. М. Парентеральные формы антисекреторных препаратов в лечении язвенных гастродуodenальных кровотечений / Ю. М. Панцырев // Материалы Всерос. конф. хирургов. — Саратов, 2003. — С. 322–323.
8. Панцырев Ю. М. Эндоскопическое лечение кровотечений, обусловленных синдромом Меллори-Вейсса / Ю. М. Панцырев, Е. Д. Федоров, М. Е. Тимофеев // Хирургия. — 2003. — № 10. — С. 35–40.
9. Сирализев И. Ш. Трудности в диагностике и тактика гастродуodenальных кровотечений / И. Ш. Сирализев, М. М. Миннегалиев // Актуальные вопросы хирургии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки : материалы III респ. конф. хирургов. — Чебоксары, 1992. — С. 29–31.
10. Bourienne A. Etude Prospective Multicentrique des Facteurs Pronostiques des Hemorragies Ulcereuses Gastroduodenales / A. Bourienne, M. Pagenault, D. Heresbach // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2000. — Vol. 24. — P. 193–200.
11. Czernichow P. Epidemiology and Course of Acute Upper Gastro-intestinal Haemorrhage in Four French Geographical Areas / P. Czernichow, P. Hochain, J. B. Nousbaum // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12, № 2. — P. 175–181.
12. Leerdam M. E. van. Management in Peptic Ulcer Hemorrhage: a Dutch National Inquiry / M. E. van Leerdam, E. A. Rauws, A. A. Geraedts // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, № 12. — P. 935–942.

13. Palmer R. R. Ulcers and Nonvariceal Bleeding / R. R. Palmer // Endoscopy. — 2000. — Vol. 32, № 2. — P. 18–23.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.379–008.64:616.718

ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

А. Г. Павелкин, Г. А. Павелкин

С целью изучения эффективности тромболитической терапии при гнойно-некротических осложнениях диабетической стопы проанализированы результаты лечения 30 больных, которым на фоне базисной терапии внутриартериально вводилась урокиназа медак в дозе 100 000 ЕД в течение 5 сут (основная группа). Группой сравнения явились 32 больных, которые получали базисную терапию. Эффективное воздействие урокиназы на основные звенья патогенеза диабетической стопы (тромбоз, перекисное окисление липидов, регионарное кровообращение) является обоснованием для ее включения в схему лечения синдрома диабетической стопы.

Введение. Наиболее тяжелым из всех поздних осложнений сахарного диабета в настоящее время считается синдром диабетической стопы (СДС) [3; 7]. В развитии ангиопатий нижних конечностей при сахарном диабете большое значение придается изменениям в системах микроциркуляции и коагуляции крови [8]. Гипоксия тканей, наблюдаемая при этом, способствует повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях, активируя процессы перекисного окисления липидов [1].

Применение препаратов, улучшающих макро- и микроциркуляцию, является одним из важнейших направлений в лечении ишемических осложнений диабетической стопы. С этих позиций патогенетически обоснована тромболитическая терапия [2; 6]. Препаратором, обладающим тромболитическими свойствами, является урокиназа медак (Германия). Перспективен внутриартериальный путь ее введения, который позволяет создать более высокую концентрацию препарата в гнойном очаге.

Цель исследования — по анализу показателей гемостаза и регионарного кровообращения оценить эффективность внутриартери-

ального введения урокиназы медак при осложненных формах диабетической стопы.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 32 пациентов с осложненными формами диабетической ангиопатии конечностей, получавших базисную терапию (группа сравнения). Основную группу составили 30 больных, в базисное лечение которым дополнительно включено внутриартериальное (в бедренную артерию пораженной конечности) введение урокиназы в дозе 100 тыс. ЕД однократно в течение 5 сут. Группа контроля состояла из здоровых добровольцев (30 человек). Все показатели исследовали при поступлении больного в стационар, на 5, 10 и 20-е сутки лечения.

Состояние гемостаза оценивали по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), тромбиновому времени, содержанию фибриногена в плазме, уровню протромбинового индекса, антитромбина III. Показатели исследовали с помощью набора реактивов фирмы «Вектор-Бест».

Для оценки регионарного кровотока в нижних конечностях использовали метод реовизографии, которую выполняли на реографе (Р 4–02, Россия). При анализе реограмм

© Павелкин А. Г., Павелкин Г. А., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1–2

определяли следующие показатели: реографический индекс (РИ), дикротический индекс (ДкИ), время общего кровенаполнения ($VH_{общ}$), продолжительность катаракты (β).

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера – Стьюдента. Достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При изучении показателей активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) выявлено, что при поступлении в стационар оно было ниже значений у здоровых лиц ($35,40 \pm 0,30$ с) на 38 % ($p < 0,001$) и составило $21,90 \pm 0,70$ с. На 10-е сутки наблюдения оно увеличилось на 11 %, на 20-е – на 23,3 % по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p < 0,05$). При включении в комплексную терапию СДС инфузий урокиназы АЧТВ к 5-м суткам увеличивалось на 23 %, к 10-м суткам – на 13 %, к 20-м – на 15 %.

Аналогичная динамика отмечена и в показателях тромбинового времени. При поступлении в стационар оно было снижено по сравнению с показателем здоровых на 24 %, составляя $13,00 \pm 0,50$ с. На 20-е сутки базисной терапии оно оставалось сниженным по сравнению с показателем здоровых лиц на 18 % и составило $14,00 \pm 0,30$ с ($p < 0,001$). Применение урокиназы способствовало увеличению тромбинового времени к 20-м суткам на 9,3 %.

Содержание фибриногена плазмы в 1-е сутки наблюдения составило $3,72 \pm 0,10$ г/л, что на 32 % ($p < 0,001$) выше показателя здоровых лиц ($2,82 \pm 0,08$ г/л). На 10-е сутки отмечалось снижение уровня фибриногена на 13 % ($p < 0,01$) по сравнению с показателем при поступлении. На 20-е сутки базисного лечения он уменьшался на 14 % ($p < 0,001$). При включении в комплексную терапию урокиназы фибриноген плазмы к 20-м суткам снижался на 10 %.

Изменения протромбинового индекса в обеих группах в процессе лечения колебались незначительно, в пределах 3–4 %.

Следовательно, на фоне базисной терапии у больных с осложненными формами СДС не происходит существенной коррекции показателей гемостаза, сохраняется тенденция к гиперкоагуляции. Это согласуется с данными литературы, где показано, что у хирургических больных, страдающих сахарным диабетом, уже при поступлении в клинику отмечается высокая степень свертывания крови вплоть до наклонности к претромбозу. Это соответствует декомпенсиро-

ванному типу или подострому ДВС-синдрому [2; 4].

Уровень антитромбина III в 1-е сутки наблюдения составил $84,40 \pm 1,10$ % и был на 14 % ($p < 0,001$) ниже показателя здоровых лиц ($98,10 \pm 1,20$ %). На 5-е сутки базисной терапии он не изменялся по отношению к данным при поступлении. На 10-е сутки наблюдения концентрация антитромбина III повышалась на 5 % ($p < 0,01$), на 20-е сутки – на 4,3 % ($p < 0,05$), но оставалась сниженной на 10,3 % ($p < 0,001$) относительно показателей здоровых лиц. Внутриартериальное введение урокиназы приводило к увеличению уровня антитромбина III к 5-м суткам наблюдения на 8 %, к 10-м – на 5,3 %, к 20-м – на 7 %.

Из литературных данных известно, что у больных сахарным диабетом обнаружено уменьшение периода полуыведения антитромбина III даже при отсутствии признаков ДВС-синдрома. Снижение его содержания при СДС потенцирует диссеминированное тромбообразование [5].

Для оценки кровотока в нижних конечностях у больных с осложненными формами СДС использовался метод реовазографии. Показатели реовазограмм приведены в таблице. Реографический индекс, характеризующий величину и скорость притока крови в исследуемой зоне при поступлении составил $0,83 \pm 0,09$ ед., что на 24,5 % ($p < 0,05$) ниже показателя у здоровых лиц ($1,10 \pm 0,07$ ед.). На 5, 10 и 20-е сутки на фоне базисной терапии он не изменялся по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p > 0,05$). При включении в комплексную терапию СДС урокиназы наблюдалось возрастание амплитуды систолической волны и соответственно увеличение РИ по сравнению с базисным лечением к 5-м суткам на 12 %, к 10-м – на 25 %, к 20-м – на 29,4 %.

Дикротический индекс – показатель периферического сопротивления, отражающий тонус мелких сосудов, при поступлении больных был равен $65,9 \pm 2,6$ %, что на 31,3 % выше показателя у здоровых лиц ($50,2 \pm 3,2$ %). На 5, 10 и 20-е сутки базисной терапии он не изменялся по отношению к исходным данным ($p > 0,05$). После применения урокиназы в комплексной терапии СДС в основной группе, по сравнению с базисной терапией, к 10-м суткам происходило снижение дикротического индекса на 11,3 %, к 20-м – на 10 %.

Время кровенаполнения увеличивалось в течение всего периода наблюдения по сравнению с группой здоровых лиц. При поступлении больных в стационар $VH_{общ}$ состави-

ло $0,29 \pm 0,02$ с, что на 70,6 % выше нормы ($0,17 \pm 0,02$ с). На 5, 10 и 20-е сутки базисной терапии ВН_{общ} не изменялось по отношению к данным при поступлении больных

в стационар ($p > 0,05$). При включении в комплексную терапию урокиназы ВН_{общ} к 5-м суткам не изменялось, к 10-м уменьшалось на 27 %, к 20-м — на 25 %.

Таблица

Показатели реовазограммы на фоне различных методов терапии при осложненных формах диабетической стопы ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения			Основная группа		
	5-е сутки	10-е сутки	20-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	20-е сутки
Реографический индекс, ед.	$0,85 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,09$	$0,95 \pm 0,10$ $p_1 > 0,05$	$1,05 \pm 0,05$ $p_2 < 0,05$	$1,10 \pm 0,08$ $p_3 < 0,05$
Дикротический индекс, %	$63,6 \pm 2,4$	$62,6 \pm 3,0$	$62,4 \pm 2,1$	$60,2 \pm 2,20$ $p_1 > 0,05$	$55,5 \pm 1,80$ $p_2 < 0,05$	$56,2 \pm 1,80$ $p_3 < 0,05$
Время общего кровенаполнения, с	$0,28 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$	$0,19 \pm 0,02$ $p_2 < 0,05$	$0,18 \pm 0,02$ $p_3 < 0,05$
Продолжительность катакроты, с	$0,78 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,03$ $p_1 > 0,05$	$0,75 \pm 0,02$ $p_2 > 0,05$	$0,70 \pm 0,02$ $p_3 > 0,05$

Причение. p_1 — критерий достоверности между показателями основной группы и группы сравнения на 5-й день наблюдения, p_2 — на 10-й, p_3 — на 20-й.

Продолжительность катакроты в 1-е сутки наблюдения составила $0,79 \pm 0,03$ с, что на 13 % выше показателя в группе здоровых лиц ($0,70 \pm 0,03$ с). На 5, 10 и 20-е сутки базисной терапии этот показатель не изменялся по отношению к исходным данным ($p > 0,05$), что указывает на нарушение венозного оттока. Применение урокиназы в комплексной терапии СДС не оказalo влияния на продолжительность катакроты.

Изменения реовазограмм у обследованных больных с осложненными формами диабетической стопы свидетельствуют о снижении кровенаполнения, повышении периферического сопротивления как крупных, так и мелких сосудов нижних конечностей, а также о нарушении венозного оттока. Включение в комплексную терапию осложненных форм диабетической стопы внутриартериальных

инфузий урокиназы способствовало увеличению РИ, снижению ДкИ и ВН_{общ}.

Выходы

1. У больных с гноино-некротическими осложнениями диабетической стопы после проведения базисной терапии не происходит значимой коррекции показателей гемостаза и регионарного кровотока.

2. После курса внутриартериальных вливаний урокиназы медак происходит существенная коррекция нарушенных показателей гемостаза с увеличением АЧТВ на 15 %, тромбинового времени на 9,3 % и снижении фибриногена на 10 %.

3. Применение урокиназы медак способствует увеличению регионарного кровотока, что подтверждается ростом реографического индекса, снижением дикротического индекса, времени общего кровенаполнения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. — 2000. — № 6. — С. 29—34.
2. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — 3-е изд. — М. : Ньюдиамед, 2008. — 292 с.
3. Грекова Н. М. Хирургия диабетической стопы / Н. М. Грекова, В. Н. Бордуновский. — М. : ИД «Медпрактика-М», 2009. — 188 с.
4. Гурьева И. В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Гурьева. — М., 2001. — 29 с.

5. **Лычев В. Г.** Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В. Г. Лычев. — М. : Медицина, 1993. — С. 50–56.
6. **Строков И. А.** Поздние осложнения сахарного диабета: новые возможности диагностики и лечения / И. А. Строков, И. В. Гурьева, Д. Циглер // Вестн. семейной медицины. — 2010. — № 1. — С. 34–39.
7. **Супрун К. С.** Влияние нарушений микроциркуляции на хирургическую тактику лечения синдрома диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. С. Супрун. — СПб., 2009. — 18 с.
8. **Удовиченко О. В.** Диабетическая стопа : рук. для врачей / О. В. Удовиченко, Н. М. Грекова. — М. : Практ. медицина, 2010. — 272 с.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.62—003.7—052

СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ УРОЛИТИАЗОМ

**В. Е. Рязанцев, Е. А. Лемкина, Е. В. Рязанцев,
А. В. Черапкин, И. И. Антипкин**

В работе представлен комплексный анализ здоровьесохраняющего поведения больных уролитиазом. Методом раздаточного анкетирования с помощью опросника SF-36 проанализировано качество жизни 70 респондентов в возрасте от 18 до 70 лет. Полученные результаты достоверно указывают на снижение качества жизни больных уролитиазом с преимущественным ухудшением физического компонента здоровья. Наиболее низкие показатели качества жизни отмечаются по шкалам ролевого функционирования и интенсивности боли.

Введение. Патологические процессы различной локализации влияют на физическое состояние человека, изменяют поведение, эмоциональные реакции, меняют его место и роль в повседневной жизни [2]. Чаще всего врач оценивает лишь физикальные, лабораторные и инструментальные данные, описывающие физическое состояние больного, упуская из виду информацию об индивидуальных психологических и социальных проблемах, появившихся в жизни человека в результате заболевания [8].

В связи с этим в последнее время в странах с высоким уровнем развития медицины широкое распространение получил один из новых критерии эффективности лечения — качество жизни (КЖ) [9]. Однако как глобальная концепция концепция качества жизни не учитывает в полной мере состояние здоровья. Поэтому для практических целей было сформулировано понятие «связанное

со здоровьем качество жизни» (health-related quality of life — HRQL). Эксперты Межнационального центра исследования КЖ в Санкт-Петербурге определяют качество жизни, связанное со здоровьем, как интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанную на его субъективном восприятии [6].

Показатель качества жизни в отдаленном периоде является неотъемлемым инструментом анализа эффективности проводимой терапии на любом этапе оказания помощи пациентам и расширяет возможности стандартизации методов лечения с целью разработки прогностических моделей течения и исхода заболевания [5]. В настоящее время отдается предпочтение многомерному интегральному подходу к оценке качества жизни [3].

Исследования качества жизни проводят-

© Рязанцев В. Е., Лемкина Е. А., Рязанцев Е. В.,
Черапкин А. В., Антипкин И. И., 2013

ся практически во всех медицинских дисциплинах, в том числе в урологии. Однако работ по определению качества жизни больных, страдающих мочекаменной болезнью, в доступной литературе недостаточно.

Мочекаменная болезнь (МКБ, уролитиаз) занимает второе место в структуре урологической заболеваемости как в России [1], так и в Республике Мордовия [7]. Абсолютное число зарегистрированных больных уролитиазом постоянно растет, в том числе среди детского населения. Во всем мире, по прогнозам ученых, МКБ будет иметь дальнейшую тенденцию к росту в связи с существенными изменениями характера питания людей, увеличением числа неблагоприятных экологических и социальных факторов, оказывающих как прямое, так и опосредованное действие на организм человека [4].

В связи с этим актуальной является оценка связанного со здоровьем качества жизни больных уролитиазом, которая позволяет осуществить мониторинг состояния пациента и составить полную и объективную картину болезни. Кроме того, в настоящее время существует проблема отсутствия специализированных опросников для исследования урологических больных.

Цель работы — оценить качество жизни больных уролитиазом.

Материалы и методы исследования. Нами проведено анкетирование 70 респондентов в возрасте от 18 до 70 лет (мужчин — 57 %, женщин — 43 %), находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 3» г. Саранска. В основном (86 %) это пациенты трудоспособного возраста.

Для изучения качества жизни нами использован вид раздаточного анкетирования. Применили русскую валидизированную компанией «Эвиденс — Клинико-фармакологические исследования» версию опросника MOS SF-36 Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36). Перевод на русский язык, валидизация и апробация методики были осуществлены Институтом клинико-фармакологических исследований (С.-Петербург). MOS SF-36 — один из самых популярных неспецифических опросников по исследованию КЖ. Это обусловлено тем, что данный опросник, являясь общим, позволяет оценивать КЖ респондентов с различными нозологиями и сравнивать изучаемый показатель с таковым у здоровых лиц. Обладая достаточно высокой чувствительностью, опросник SF-36 является кратким и удобным в применении [9]. Он содержит 36 вопросов, которые

группируются в 8 шкал: физическое функционирование (ФФ) — отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.); ролевое функционирование (РФ) — влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности); интенсивность боли (ФБ) — интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома; общее состояние здоровья (ЗС) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; жизненная активность (ЖА) — подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным; социальное функционирование (СФ) — определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЕ), — предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.); психическое здоровье (ПЗ) — характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Далее эти шкалы группируются в два показателя: физический и психологический компоненты здоровья. Результаты представляются в виде оценок в баллах по этим шкалам в диапазоне от 0 до 100, где более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Ввод соответствующей информации и компьютерную математическую обработку полученных данных проводили с помощью профессиональной статистической программы StatSoft STATISTICA, version 6.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы: I группу (50 человек) составили больные, находившиеся на стационарном лечении по поводу уролитиаза, II группу (20 человек) — пациенты, обследованные по линии военкомата и выписанные с заключением «Урологически здоров».

Комплексный анализ показателей здравоохраняющего поведения больных уролитиазом достоверно указывает на снижение всех показателей качества жизни у пациентов с мочекаменной болезнью по сравнению со здоровой группой в 1,8 раза (таблица).

Таблица

Показатели качества жизни больных мочекаменной болезнью

Показатель	ФФ	РФ	ФБ	ЗЦ	ЖЭ	СФ	РЭ	ПЗ
Больные МКБ	59,1 ± 14,6	49,7 ± 12,9	51,1 ± 18,4	57,5 ± 16,9	66,3 ± 21,2	78,5 ± 17,2	67,7 ± 21,6	64,4 ± 18,4
Здоровые	93,8 ± 14,6	92,1 ± 12,3	87,6 ± 9,9	76,2 ± 21,5	69,2 ± 17,9	88,2 ± 19,7	72,3 ± 21,6	71,1 ± 18,6
p	< 0,01	< 0,001	< 0,01	< 0,005	< 0,01	< 0,005	< 0,01	< 0,001

Наиболее низкие показатели качества жизни отмечаются по шкалам ролевого функционирования и физической боли. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что повседневная деятельность современного человека значительно ограничена его физическим состоянием и болью. Анализируя полученные показатели, можно предположить, что больные уролитиазом негативно оценивают свое здоровье и перспективы лечения.

Анализ результатов позволяет высказать

предположение о снижении качества жизни пациентов с МКБ по сравнению с общей популяцией в основном за счет физического суммарного компонента здоровья.

Вывод. На качество жизни пациентов с уролитиазом влияют в основном ролевое функционирование и физическая боль. Здоровьесохраняющее поведение больного мочекаменной болезнью зависит от адекватной оценки состояния своего здоровья и перспектив дальнейшего лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005–2010 гг. / О. И. Апоплихин, А. В. Сивков, В. А. Солнцева [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2012. – № 2. – С. 4–12.
2. **Возмитель А. А.** Изучение качества жизни в социологическом исследовании / А. А. Возмитель. – М. : Медицина, 2006. – 157 с.
3. Губина О. И. Качество жизни: оценка и системный анализ / О. И. Губина, В. И. Евдокимов, И. Э. Есауленко. – Воронеж : Истоки, 2007. – 242 с.
4. Качество жизни пациентов с мочекаменной болезнью: стент или нефростома / М. Ф. Трапезникова, Д. Н. Дорончук, В. В. Дутов, В. Н. Ширшов // Вестн. Межнац. центра исслед. качества жизни. – 2010. – № 4. – С. 15–19.
5. Косенкова О. И. Проблема качества жизни в современной медицине / О. И. Косенкова, В. И. Макарова // Экология человека. – 2007. – № 11. – С. 29–31.
6. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. – М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.
7. Структура урологической заболеваемости по материалам профильного отделения больницы скорой медицинской помощи / В. А. Гусев, Е. В. Рязанцев, В. Г. Крылов [и др.] // Актуальные вопросы урологии и нефрологии : материалы 2-й респ. науч.-практ. конф. урологов и нефрологов Мордовии / под ред. Е. В. Рязанцева. – Саранск : [б. и.], 2010. – С. 41–42.
8. **Федоренко Д. А.** Особенности методологии оценки качества жизни в хирургии / Д. А. Федоренко // Вестн. межнац. центра исслед. качества жизни. – 2010. – № 4. – С. 25–28.
9. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski [et al.] // The Health Institute, New England Medical Center. – Boston, Mass. – 1993. – Vol. 32, № 2. – Р. 145–153.

Поступила 07.12.2012.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ РАКА НИЖНЕЙ ГУБЫ ПО ДАННЫМ ЛАБОРАТОРИИ ЛАЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КАФЕДРЫ ОНКОЛОГИИ

О. А. Рыбкина, М. Т. Кулаев, С. В. Евстифеев

Проведена оценка эффективности флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии у больных раком нижней губы с применением нового отечественного фотосенсилизатора второго поколения «Фотосенс» при его введении в различных дозовых режимах (0,5 и 0,8 мг/кг), что является актуальной проблемой ввиду трудности объективной диагностики и лечения заболевания. Данный метод малоинвазивен, практически не вызывает болевых ощущений у пациентов, достаточно прост в применении, экономически выгоден. В работе впервые показано, что через 1 и 2 месяца после проведения фотодинамической терапии интенсивность флюоресценции в полностью регрессированных опухолевых очагах рака нижней губы практически не отличается от фоновой в здоровой слизистой оболочке, в то время как в опухолевых очагах без признаков полной регрессии она превосходит ее в 1,6 раза, что позволяет считать флюоресцентную контрастность критерием эффективности проведенного лечения. Кроме того, было отмечено, что эффективность фотодинамической терапии у больных раком нижней губы не уменьшается при снижении дозы фотосенсилизатора «Фотосенс» с 0,8 до 0,5 мг/кг.

Введение. Злокачественная патология нижней губы в настоящее время становится все более актуальной проблемой клинической и профилактической медицины в связи с реально существующим и прогнозируемым ростом первично регистрируемой заболеваемости. В последние годы обозначилась тенденция роста заболеваемости раком нижней губы лиц как пожилого и старческого, так и среднего возраста. Несмотря на наружную локализацию опухолей, а следовательно, их доступность для осмотра, удельный вес запущенных форм злокачественных новообразований нижней губы остается высоким [1].

В лечении злокачественных эпителиальных опухолей нижней губы на сегодняшний день разработано и внедрено в практику множество различных методов (лучевая терапия, лазерная деструкция, электрокоагуляция, криодеструкция, хирургическое лечение, местное применение противоопухолевых препаратов, а также их сочетание в комплексе). Все они зарекомендовали себя как эффективные [2].

Перспективным методом диагностики рака нижней губы, позволяющим объективно определить локализацию и границы распространения опухолевого процесса, является флюоресцентная диагностика (ФД), а доста-

точно эффективным методом лечения — фотодинамическая терапия (ФДТ) [3; 4].

Материал и методы исследования. Работа была выполнена в лаборатории биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии кафедры онкологии Мордовского государственного университета им. Н. П. Огарева на базе Мордовского республиканского клинического онкологического диспансера.

При выполнении работы использовалась лазерная электронно-спектральная установка для флюоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии ЛЭСА-01-«Биоспек» (длина волны 500–800 нм, мощность выходного излучения 2 мВт) и лазерная установка для фотодинамической терапии ЛД 680–2000 на основе полупроводникового лазерного диода (длина волны 670–690 нм, мощность выходного излучения до 2 Вт) с оптическим адаптером в красном спектральном диапазоне (600–800 нм).

Свет от диагностического лазера фокусировался на входной конец Y-образного волоконно-оптического многоканального катетера-зонда типа «FOC-R-1/6 (180)-3,5mm-SMA», и по нему лазерное излучение доставлялось к исследуемому объекту. Флюоресцентный и рассеянный свет поступали в при-

© Рыбкина О. А., Кулаев М. Т., Евстифеев С. В., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1–2

емные волокна (окружающие волокно для доставки света на выходном конце катетера), которые были соединены с оригинальным отечественным лазерным спектральным анализатором для флюоресцентной диагностики опухолей и контроля за ФДТ (универсальный многоканальный миниатюрный спектрометр «BIOSPEC», ЦЕНИ ИОФ имени А. М. Прохорова РАН, Москва). Спектрометр смонтирован на плате (станция расширения), встроенной в компьютер. Приемный сигнал оцифровывался, передавался в память компьютера и визуализировался на дисплее в реальном масштабе времени в виде двухмерных графиков (in real time). При проведении флюоресцентной диагностики использовались специальные программы в среде WINDOWS «LESA SPECTRA 6,0» и «LESA SPECTRA 7,0».

Для проведения ФДТ использовался торцевой волоконный облучатель (модель ТС-С5-5м-SMA, кварц-полимер). ФДТ была проведена 32 больным раком нижней губы с использованием отечественного фотосенсилизатора второго поколения «Фотосенс» — композиции натриевой соли сульфированного фталоцианина алюминия. Препарат производится в ФГУП «ГНЦ РФ НИОПИК» (Москва).

У 15 больных была диагностирована I стадия заболевания, у 12 — II и у 5 — III стадия. Средний возраст пациентов составил 67,2 года. У всех больных диагноз был верифицирован морфологически. При этом 22 больных взяты на лечение в связи с рецидивом заболевания, остальные были первичными. Большинство больных с рецидивом рака нижней губы получали ранее близкофокусную рентгенотерапию в СОД 57–60 Гр.

Больные подробно информировались относительно способа введения фотосенсилизатора «Фотосенс», профилактических мер по предотвращению побочных реакций, связанных с длительной кожной фототоксичностью препарата (соблюдение светового режима, применение антиоксидантных мазей и растворов), а также действий по регистрации эффективности и переносимости лечения.

Согласие больных на проведение ФДТ подтверждалось письменно (информированное согласие).

Перед началом лечения и через 7–10 дней после окончания ФДТ больным проводилось комплексное обследование, включающее: ЭКГ, консультацию терапевта, клинические и биохимические анализы крови, общий анализ мочи.

Фотосенсилизатор «Фотосенс» вводился больным раком нижней губы с использованием элементов рандомизации: в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 пациентам и в дозе 0,8 мг/кг — 12 в виде однократной в/в 30-минутной инфузии в разведении 1:4 в 0,9% растворе NaCl.

Флюоресцентно-диагностическое обследование (ФД) больных проводилось до введения «Фотосенса», после его введения и в процессе динамического наблюдения во время контрольного обследования на комплексе ДТК-ЗМ (длина волны 633 нм).

Средняя мощность диагностического лазерного излучения составила 2 мВт, плотность энергии локального лазерного облучения на поверхности тканей в процессе одного обследования меньше 1 Дж/см². С целью оценки эффективности проведенного лечения ФД проводилась также у больных раком нижней губы через 1 и 2 месяца после ФДТ.

Первый сеанс ФДТ проводили через 24 часа после введения препарата, интервал между последующими сеансами — 24 часа. Плотность мощности лазерного излучения составила 150–300 мВт/см², световая доза одного сеанса облучения — 200–300 Дж/см². Количество сеансов варьировало от 3 до 5.

Результаты. Интенсивность собственной флюоресценции биотканей (аутофлюоресценции) слизистой нижней губы до введения препарата «Фотосенс» и индуцированная флюоресценция здоровой слизистой и опухоли после введения препарата, а также коэффициент диагностической контрастности (КДК) (отношение коэффициента интенсивности флюоресценции в опухоли к интенсивности флюоресценции в здоровых тканях) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Флюоресцентные показатели у больных раком нижней губы при введении «Фотосенса»

Временной интервал	Интенсивность флюоресценции				КДК	
	Здоровая слизистая		Опухоль			
	0,5 мг/кг	0,8 мг/кг	0,5 мг/кг	0,8 мг/кг	0,5 мг/кг	0,8 мг/кг
До введения «Фотосенса»	13,2	13,6	14,8	15,1	1,12	1,11
Через 24 часа	85,1	93,6	147,5	156,3	1,73	1,67

В среднем интенсивность флюоресценции в центре опухоли до введения «Фотосенса» (автофлюоресценции) составила 14,9 отн. ед., а КДК (по отношению к интенсивности флюоресценции в здоровой слизистой) — 1,12, в то время как через 24 часа после введения препарата интенсивность флюоресценции в центре опухоли составила 150,8 отн. ед., КДК — 1,71. С увеличением его дозы с 0,5 до 0,8 мг/кг интенсивность флюоресценции возрастала как в опухолевом очаге, так и в здоровой слизистой, причем в последней в большей степени, поэтому КДК несколько снижался, а вместе с ним и диагностическая ценность метода.

Полученные данные свидетельствуют о некотором преобладании интенсивности естественной флюоресценции в опухолевом очаге по сравнению с интактной слизистой, однако градиент накопления эндогенных порфиринов опухоль/здоровая слизистая был невысоким, отсюда вытекает невысокая информативность автофлюоресцентной диагностики при данном заболевании. Через сутки после введения фотосенсибилизатора интенсивность флюоресценции в здоровой слизистой возрастала в 6–7 раз, а в опухолевом очаге — в 9–10 раз. С увеличением его дозы коэффициент флюоресценции в интактной слизистой возрастал в большей степени, чем в опухолевом очаге, в связи с чем значение КДК снижалось.

Фотодинамическая терапия проводилась у больных раком нижней губы в условиях местной анестезии с применением ненаркотических анальгетиков. Продолжительность сеанса (при облучении 1 поля) составляла 10–15 минут.

Во время проведения сеансов ФДТ у 22 больных (69 %) отмечался умеренно выраженный болевой синдром, купировавшийся приемом ненаркотических анальгетиков, а у 10 пациентов (31 %) наблюдался выраженный болевой синдром, требовавший проведе-

ния местной анестезии, которая производилась посредством интерстициального введения 2% раствора лидокаина.

После введения «Фотосенса» у большинства больных раком нижней губы в зоне проведения ФДТ отмечались гиперемия, отечность мягких тканей нижней губы. Проявления местной фототоксичности в зоне лазерного облучения были умеренно выраженными и вскоре после завершения лечения проходили.

Признаки общей фототоксичности наблюдались у 9 больных раком нижней губы, из которых 5 пациентов получали «Фотосенс» в дозе 0,8 мг/кг и 4 — в дозе 0,5 мг/кг.

Аллергических реакций на введение фотосенсибилизатора у больных не наблюдалось, коллатоидных состояний не было, повышения температуры тела не отмечалось. При изучении ЭКГ в динамике (7–10 дней) выраженных изменений отмечено не было. Изменений в клиническом и биохимическом анализах крови больных до и после ФДТ не наблюдалось. Полученные данные указывают на хорошую переносимость препарата, вводимого в различных дозовых режимах. Признаки общей фототоксичности наблюдались преимущественно у пациентов, получавших «Фотосенс» в дозе 0,8 мг/кг.

Результаты лечения больных раком нижней губы оценивали через 1 и 2 месяца после проведения фотодинамической терапии с препаратом «Фотосенс».

При проведении ФД через 1 месяц после лечения КФ у больных в здоровой слизистой составил 35,1 отн. ед., в зоне облучения при полной регрессии опухолевого очага — 39,0 отн. ед., а в опухолевых очагах, не подвергшихся полной регрессии, — 55,3 отн. ед. Через 2 месяца коэффициент флюоресценции у больных составил в здоровой слизистой 25,7 отн. ед., в зоне полностью регрессировавших опухолевых очагов — 27,8 отн. ед., а в очагах, не подвергшихся полной регрессии, — 39,4 отн. ед. (табл. 2).

Таблица 2

**Интенсивность флюоресценции у больных раком нижней губы
через 1 и 2 месяца после проведения ФДТ**

Временной интервал	Коэффициент флюоресценции		
	Здоровая слизистая	Очаги с признаками полной регрессии	Очаги без признаков полной регрессии
Через 1 мес. после введения «Фотосенса»	$35,1 \pm 2,5$	$39,0 \pm 2,7$ ($p > 0,05$)	$55,3 \pm 3,0$ ($p < 0,01$)
Через 2 мес. после введения «Фотосенса»	$25,7 \pm 1,8$	$27,8 \pm 2,4$ ($p > 0,05$)	$39,4 \pm 2,7$ ($p < 0,01$)

Примечание. p — критерий достоверности различий между коэффициентом флюоресценции в опухолевых очагах и здоровой слизистой.

Через 1 месяц после проведения лечения коэффициент диагностической контрастности у обследованных больных в очагах, подвергшихся полной регрессии, составил 1,11, а

в очагах без признаков полной регрессии — 1,57, через 2 месяца — соответственно 1,08 и 1,53 (табл. 3).

Таблица 3

Флюоресцентная контрастность у больных раком нижней губы через 1 и 2 месяца после проведения ФДТ

Временной интервал	Коэффициент диагностической контрастности	
	Очаги с признаками полной регрессии	Очаги без признаков полной регрессии
Через 1 месяц после ФДТ	$39,0 \pm 2,7$ ($p > 0,05$)	$55,3 \pm 3,0$ ($p < 0,01$)
Через 2 месяца после ФДТ	$27,8 \pm 2,4$ ($p > 0,05$)	$39,4 \pm 2,7$ ($p < 0,01$)

Примечание. p — критерий достоверности различий флюоресцентной контрастности в очагах без признаков полной регрессии и с признаками полной регрессии.

Через 1 месяц после проведения ФДТ полная эпителизация опухолевого очага наблюдалась у 22 (68,7 %) больных раком нижней губы, частичный эффект, выражавшийся в уменьшении площади опухолевого очага более чем на 50 %, был отмечен у 7 (21,9 %) пациентов и у 3 больных (13,6 %)

зафиксирована стабилизация. Через 2 месяца полный эффект был подтвержден у 22 (68,7 %) больных, частичный — у 8 (25 %) и у 2 пациентов (6,2 %) отмечена стабилизация. Результаты лечения больных раком нижней губы в зависимости от дозы вводимого «Фотосенса» представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты лечения больных раком нижней губы при различных дозовых режимах введения «Фотосенса»

Доза «Фотосенса», мг/кг (кол-во больных)	Через 1 месяц после ФДТ			Через 2 месяца после ФДТ		
	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация
0,8 (12)	8 (66,7 %)	3 (25 %)	1 (8 %)	8 (67 %)	3 (25 %)	1 (8 %)
0,5 (20)	14 (70 %)	4 (20 %)	2 (10 %)	14 (70 %)	5 (25 %)	1 (5 %)
Итого (32)	22 (69 %)	7 (22 %)	3 (14 %)	22 (69 %)	8 (25 %)	2 (6 %)

При анализе результатов лечения в зависимости от дозы вводимого «Фотосенса» было отмечено, что в группе больных раком нижней губы, получавших препарат в дозе 0,5 мг/кг, у 14 пациентов (70 %) через 2 месяца после ФДТ был зарегистрирован полный эффект, у 5 больных (25 %) — частичный и у 1 пациента (5 %) — стабилизация процесса, в то время как у больных, получавших препарат в дозе 0,8 мг/кг, полный эффект наблюдался у 8 пациентов (66,7 %), у 3 больных был отмечен частичный эффект и у 1 больного зафиксирована стабилизация процесса.

Полученные результаты позволяют считать флюоресцентные показатели у больных раком нижней губы критерием эффективности проведенного лечения. В опухолевых очагах, подвергшихся полной регрессии, коэффициент флюоресценции достоверно не отличался от аналогичного показателя в здоровой слизистой, в то время как в очагах с остаточной опухолевой массой он значительно превышал данный показатель в здоровой слизистой.

Результаты ФДТ указывают на хорошую эффективность данного метода. Причем результаты лечения у больных раком нижней

губы, получавших фотосенсибилизатор «Фотосенс» в дозе 0,5 мг/кг, были не хуже, чем у больных, получавших препарат в дозе 0,8 мг/кг.

Заключение. Флюоресцентная диагностика рака нижней губы с применением отечественного препарата «Фотосенс» обладает умеренной диагностической ценностью и может быть использована при данной локали-

зации опухолевого процесса. Анализ ближайших результатов лечения больных методом ФДТ с препаратом «Фотосенс» показывает его высокую эффективность. Оптимальным является режим проведения ФДТ при введении «Фотосенса» в дозе 0,5 мг/кг, поскольку при этом вероятность развития фототоксических реакций уменьшается, а результаты лечения не ухудшаются.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдов М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2010 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. П. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 20, № 2 (прил. 1). – С. 52–89.
2. Зикиряходжаев Д. З. Хирургическое лечение рака губы и слизистой оболочки полости рта / Д. З. Зикириходжаев, Ш. З. Хабибулаев // Сиб. онкол. журн. – 2009. – Прил. № 2. – С. 77.
3. Фотодинамическая терапия / А. Ф. Цыб, М. А. Каплан, Ю. С. Романко, В. В. Попучев. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 192 с.
4. Фотодинамическая терапия у больных раком слизистой оболочки полости рта, ротовой полости и нижней губы / Е. Г. Вакуловская А. А. Стратонников, Т. Д. Таболиновская, Т. Т. Кондратьева // Сиб. онкол. журн. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 13–17.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.617 – 072.1

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И МАТЕРИАЛЫ В ЛЕЧЕНИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА (обзор литературы)

**Е. В. Рязанцев, А. Н. Жаров, В. Е. Рязанцев,
А. Е. Байяков**

Основным принципом эндоскопического лечения (ЭЛ) ретроградного заброса мочи является укрепление уретеровезикального сегмента с использованием имплантационного материала, который, наряду с биологической совместимостью, должен обладать инертностью, быть неаллергенным, неканцерогенным, неспособным к миграции из места инъекции. Оценку эффективности ЭЛ целесообразно проводить на основе многофакторного анализа данных, отражающих системный подход, с целью прогнозирования результата хирургического лечения пузирно-мочеточникового рефлюкса.

Первая публикация о ретроградном забросе мочи из мочевого пузыря в почки принадлежит отечественному ученому А. Е. Земблиному, описавшему в 1883 г. это явление у

кроликов и собак [39]. Дискуссии о диагностике и лечении пузирно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) связаны с американским урологом J. A. Hutch [38].

© Рязанцев Е. В., Жаров А. Н., Рязанцев В. Е.,
Байяков А. Е., 2013

Наиболее активно вопросы по изучению ПМР стали обсуждаться с 1981 г. Международным комитетом по изучению рефлюкса [48]. Оперативные вмешательства открытым доступом рекомендуют, если рефлюкс не поддается консервативному лечению, атаки инфекции мочевой системы продолжаются и диагностируется ПМР IV–V степени [25; 33]. Несмотря на большое число различных способов хирургического лечения, в отечественной и зарубежной литературе прослеживается стремление к минимизации травматичности выполняемых операций. Основным принципом эндоскопического лечения (ЭЛ) рефлюкса является укрепление уретеровезикального сегмента с целью достижения свободного смыкания устья мочеточника при наполнении мочевого пузыря и предотвращения возникновения рефлюкса.

Классическая методика ЭЛ предусматривает введение эндоскопической иглы на 3 мм дистальнее устья мочеточника. Непосредственно перед инъекцией осуществляется подача струи жидкости из цистоскопа в устье для его раскрытия с целью осмотра интрамурального туннеля мочеточника и проведения иглы в его подслизистый отдел [54].

Имплантируемый материал должен обладать инертностью, легкой инъекtabельностью, стабильностью во времени, быть биологически совместимым, неаллергенным, неспособным к миграции из места инъекции, неканцерогенным и эффективным в постоянном укреплении ткани уретеровезикального сегмента. В современных публикациях имеются сведения о применении более 10 имплантатов.

Для эндоскопического моделирования уретеровезикального сегмента используются различные виды имплантационного материала: политетрафлуороуретан (тефлоновая паста, PTFE, Polytet[®]) [23; 35], коллаген [37; 39], нативная плазма [15], тромбин [13], аутологичные хондроциты и мышечные клетки детрузора мочевого пузыря [67], полидиметилсиликсан (Polydimethylsiloxane, Macropластик[®], Uroplasty, Inc.) [18; 41; 68] и сополимер декстраномер/гиалуроновая кислота (dextranomer/hyaluronic acid copolymer – Dx/HA, Deflux[®]) [29; 34]. Основателями методики эндоскопической коррекции ПМР введено понятие STING – «subureteral polytetrafluoro-ethylene injection» [56].

В 1981 г. немецкий уролог Е. Matouschek впервые для коррекции ПМР применил эндоскопическую инъекцию тefлоновой пасты под устье мочеточника [46]. Впоследствии эндоскопическую коррекцию рефлюкса 13 детям выполнили ирландские хирурги

[51]. Первая отечественная научная работа об эндоскопическом применении тefлоновой пасты с целью коррекции рефлюкса опубликована в 1991 г. [10].

Для коррекции рефлюкса новозеландские ученые предложили введение под устье мочеточника овец стволовых клеток мочевого пузыря при хирургически вызванном ПМР [69]. С начала 1990-х гг. в качестве имплантата стал применяться бычий коллаген – glutaraldehyde cross-linked collagen – GAX 35 и его модификации GAX 65, Zyderm[®], Zyplast[®] [30; 44]. Данный материал подвержен биологическому разложению и рубцово-му сморщиванию с потерей антирефлюкского эффекта [16; 37]. В отечественной урологической практике коллаген по-прежнему используется [1; 4; 11].

Уменьшение антирефлюкского эффекта после операции выявлено при введении нестабильного имплантата – аутологичных хондроцитов [14; 19], аутологичных липоцитов [62] и аутологичной крови [45]. В последние годы появились сообщения о хороших результатах имплантации полидиметилсиликсана [28; 40; 58], сopolимера декстраномер/гиалуроновая кислота (Dx/HA) [20; 26; 32; 64], синтетического гидроксиапатита кальция (Coap-tite) [57], пасты микропористого фосфата кальция в геле с молекулами коллагена (Urocol) [42], гидрогеля «Естетформ» [6]. Из принципиально новых пластических материалов можно выделить пасту из стеклянных микрочастиц в геле агарозы [53], гидрогель из молочно-гликолевой кислоты (PLGA) [24] и полиакрилонитрил (Нурап) [55], которые рассматриваются как потенциальные биосовместимые полимеры для ЭЛ в современной урологии.

В России широкое распространение получил полиакриламидный гель. В зависимости от торговой марки, дополнительных компонентов, входящих в состав геля, в отечественной литературе имеются сообщения о результатах ЭЛ при введении под устье мочеточника полиакриламидного геля «Интерфалл» [2], «Формакрил» [5], «DAM+» [3; 9].

Первостепенное значение в оценке результатов эндоскопических пластик занимает гистологическое исследование тканей области имплантации. Микросфера декстрономера в месте инъекции вызывает воспалительную лейкоцитарно-лимфоцитарную инфильтрацию и грануллематозную реакцию с образованием гигантских клеток инородных тел [59]. Позднее имплантат окружается слоем фибробластов, проникающих внутрь разрушающейся матрицы гиалуроновой кисло-

ты. Между микросферами декстраномера усиливается синтез эндогенного коллагена, что ведет к усадке образованного болюса в течение года на 25 % [43]. Это типично для гистологических изменений, связанных с имплантацией инородных тел.

Какое количество инъекций необходимо для устраниния рецидивного ПМР после однократного введения имплантата? Существуют три точки зрения. Согласно первой достаточно выполнения одной эндоскопической пластики УВС [52; 66]. Другие рекомендуют открытый способ коррекции ПМР после двух неудачных эндоскопических пластик [31]. Основоположник концепции ЭЛ Р. Rugg оценивал его 100% эффективность после трех коррекций [60]. Есть сообщения о четырехкратных имплантациях [65].

Разноречива информация об объеме имплантата, необходимого для формирования болюса под устьем мочеточника. Одни авторы наблюдали лучшие результаты лечения при использовании полидиметилсилоксана в объеме менее 0,2 мл [17]. Другие осуществляли эндоскопическое моделирование уретеровезикального соустья силоксаном в объеме 0,5–1,3 мл [61]. Ирландские ученые, имплантируя тефлон, отметили больше выздоровлений при его введении от 0,03 до 0,1 мл [23], тогда как испанские урологи считают необходимым инъецировать от 0,5 мл до 1 мл этого материала [27]. На основании опыта восьмисот имплантаций Deflux по оригинальной методике, описанной О'Donnell и Rugg, рекомендовано среднее его количество, равное 0,6 мл, максимальное – 2,2 мл [21; 51].

Вышеуказанные противоречия в количестве вводимого препарата еще более усугубились с появлением работ о наблюдаемом при контрольных обследованиях вытеснении имплантата из места первоначальной инъекции, его уплощении, различных видах смещения от устья мочеточника [50].

Обычно в публикациях приводится абсолютная и относительная частота рефлюксирующих единиц, подвергшихся эндоскопической коррекции и излеченных. Отсутствие обоснования повторных оперативных вмешательств с позиций доказательной медицины обусловило мнение, согласно которому лечение эндоскопическим методом не признается [8]. В некоторых фундаментальных руководствах по урологии, в разделах по лечению детей с ПМР ЭЛ как эндоскопический метод не указывается либо освещаются его негативные стороны [12].

Исследования, оценивающие результаты открытой хирургической коррекции ПМР,

свидетельствуют об эффективности оперативного лечения, достигающей 98 % [36]. Поэтому в зарубежных клиниках предлагается новый алгоритм лечения ПМР, основанный на предпочтении родителей. Перед выбором терапии родители ребенка детально информируются о существующих способах ведения пациентов, эффективности, возможныхсложнениях, преимуществах и недостатках того или иного метода [20]. Выяснилось, что более 80 % родителей предпочитают эндоскопическое лечение [6].

В большинстве публикаций результаты эндоскопического метода коррекции ПМР оцениваются с учетом наличия или отсутствия рефлюкса при контрольных обследованиях. Известно, что ПМР является одной из основных причин сморщивания почки, формирования хронической почечной недостаточности [7] и часто, сочетаясь с инфекцией мочевыделительной системы, значительно увеличивает риск нефрорубцевания [63]. В современной научной литературе диагноз хронического пиелонефрита практически вытеснен понятием «рефлюкс-нефропатия» и рассматривается как отдельная нозологическая единица.

Динамические исследования по изучению роста и функций почек после открытых оперативных вмешательств проводились до начала 1980-х гг. В литературе имеются публикации, основанные на данных экскреторной урографии, об ускоренном почечном росте после успешной хирургической коррекции ПМР [22]. Исследования на основе радиоизотопной реносцинтиграфии не подтверждают ускоренного или компенсаторного роста почки, страдающей рефлюкс-нефропатией, а регистрируются лишь единичные случаи ухудшения почечной функции [47]. После открытых антирефлюксных операций, как и при консервативном лечении, выявлены лучшие антропометрические и функциональные показатели почек [49].

Целесообразно прогнозирование состояния функциональных систем организма, результатов лечения ПМР у детей с первыми симптомами патологии мочевой системы по признакам семейного анамнеза, возраста, уровня сывороточного С-реактивного белка, данным ультрасонографии для изучения взаимосвязи между функциональными аномалиями нижних мочевыводящих путей и ПМР, инфекцией мочевой системы ребенка [16].

Таким образом, эндоскопическая инъекция имплантатов под устье мочеточника является малоинвазивным и эффективным методом коррекции ПМР и все чаще признает-

ся как альтернатива хирургическим вмешательствам открытым доступом. Значительные разногласия, обнаруживаемые по однотипным вопросам, в основном касаются факторов, влияющих на эффективность методи-

ки и причин ее неудач. Для оценки этого влияния целесообразно использование многофакторного анализа данных, отражающего системный подход с целью прогнозирования результатов хирургического лечения ПМР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Байбиков Р. С.** Эндоколлагенопластика устья мочеточника при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей / Р. С. Байбиков, А. А. Ахунзянов, Ш. К. Тахаутдинов // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 2-го Рос. конгр. — М. : Медпрактика-М, 2003. — С. 448–449.
2. **Барухович В. Я.** Эндоскопическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с использованием поликарбамидного геля «интерфалл» / В. Я. Барухович, А. Е. Соловьев // Детская урология и перспективы ее развития : материалы науч.-практ. конф. — М., 1999. — С. 34.
3. **Вишневский Е. Л.** Эндохирургическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей имплантацией биополимера геля «ДАМ+» / Е. Л. Вишневский, А. А. Демидов, Е. В. Млыничик // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 2-го Рос. конгр. — М. : Медпрактика-М, 2003. — С. 451.
4. **Гуденко Ю. А.** Некоторые особенности эндоколлагенопластики ПМР у детей / Ю. А. Гуденко // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 2-го Рос. конгр. — М. : Медпрактика-М, 2003. — С. 513.
5. Коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей субуретеральной инъекцией поликарбамидного геля «Формакрил» / Н. В. Островский, Б. В. Долгов, Д. А. Жарков [и др.] // Анналы хирургии. — 2000. — № 6. — С. 68–72.
6. **Левандовский А. Б.** Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса эндоскопическим методом — альтернатива открытым операциям у детей / А. Б. Левандовский, Д. А. Лебедев, И. Б. Осипов // Амбулатор. хирургия. — 2006. — № 1, т. 21. — С. 30–33.
7. **Лопаткин Н. А.** Патогенетические основы выбора лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей / Н. А. Лопаткин, А. Г. Пугачев, Ю. В. Кудрявцев // Урология. — 2002. — № 1. — С. 47–50.
8. **Лопаткин Н. А.** Пузырно-мочеточниковый рефлюкс / Н. А. Лопаткин, А. Г. Пугачев. — М. : Медицина. — 1990. — 208 с.
9. **Млыничик Е. В.** Результаты коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей путем эндоимплантации биополимера «ДАМ+» / Е. В. Млыничик // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 5-го Рос. конгр. — М. : Оверлей, 2006. — С. 529.
10. **Неменова А. А.** Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса инъектированием тефлоновой пасты : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Неменова ; НИИ урологии. — М., 1991. — 22 с.
11. Оперативная эндоскопия в урологии детского возраста / Р. Р. Марданов, А. Ю. Караваев, О. В. Кораблинов, Е. Г. Перецовчиков // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 5-го Рос. конгр. — М. : Оверлей, 2006. — С. 527–528.
12. **Осипов И. Б.** Эндоскопическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей : учеб. пособие / И. Б. Осипов, Д. А. Лебедев, А. Б. Левандовский. — М. : Науч. центр «Биоформ», 2006. — 77 с.
13. Результаты лечения ПМР у детей / Б. М. Махачев, А. Д. Магомедов, Н. П. Муртузалиев, В. Б. Балаев // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 5-го Рос. конгр. — М. : Оверлей, 2006. — С. 528.
14. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с использованием ауто- или аллофибробластов / Н. Б. Киреева, Л. А. Хафизова, В. В. Паршиков [и др.] // Нижегор. мед. журн. — 2003. — № 3. — С. 8–12.
15. Эффективность эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей / Л. А. Хафизова, М. Ю. Заугаров, Н. Б. Киреева, О. Ю. Кадников // Материалы 3-го конгресса педиатров-нефрологов России. — СПб. : СПбГПМА, 2003. — С. 166.
16. A Multivariate Analysis of Dysfunctional Elimination Syndrome, and Itsrelation Ships with Gender, Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux in Children / J. J. Chen, W. Mao, K. Homayoon // J. Urol. — 2004. — Vol. 171, № 5. — P. 1907–1910.
17. Analysis of the Failure of Endoscopic Treatment of Vesico-renal Reflux in Children Using

- Injections of Teflon and Collagen and the Preliminary Results of Injections of Macroplastic / H. Dodat, P. Takvorian, P. Mure [et al.] // Prog. Urol. — 1995. — Vol. 5, № 1. — P. 58–68.
18. **Beauregard S. C.** Subureteral Polydimethylsiloxane Injection for the Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux / S. C. Beauregard, F. P. Rivilla, G. J. Casillas // An. Pediatr. — 2005. — Vol. 62, № 6. — P. 543–547.
19. **Caldamone A. A.** Long-term Results of the Endoscopic Correction of Vesicoureteral Reflux in Children Using Autologous Chondrocytes / A. A. Caldamone, D. A. Diamond // J. Urol. — 2001. — Vol. 165, № 9. — P. 2224–2227.
20. **Capozza N.** Dextransomer/Hyaluronic Acid Copolymer Implantation for Vesicoureteral Reflux: a Randomized Comparison with Antibiotic Prophylaxis / N. Capozza, P. Caione // J. Pediatr. — 2002. — Vol. 140, № 2. — P. 230–234.
21. **Capozza N.** The Role of Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux: a 17-year Experience / N. Capozza, A. Lais, S. Nappo // J. Urol. — 2004. — Vol. 172, № 4. — P. 1626–1629.
22. **Carson C. C.** Renal Growth in Small Kidneys after Ureteroneocystostomy / C. C. Carson, P. P. Kelalis, A. D. Hoffman // J. Urol. — 1982. — Vol. 127, № 6. — P. 1146–1148.
23. **Chertin B.** Endoscopic Management of Vesicoureteral Reflux: Does it Stand the Test of Time? / B. Chertin, P. Puri // Eur. Urol. — 2002. — Vol. 42, № 6. — P. 598–606.
24. **Cho E. R.** Poly (lactic-co-glycolic acid) Microspheres as a Potential Bulking Agent for Urological Injection Therapy: Preliminary Results / E. R. Cho, S. W. Kang, B. S. Kim // J. Biomed. Mater. Res. Part. B: Appl. Biomater. — 2005. — Vol. 72, № 1. — P. 166–172.
25. EAU Guidelines on Paediatric Urology / H. Riedmiller, P. Androulakakis, D. Beurton [et al.] // Eur. Urol. — 2001. — Vol. 40, № 3. — P. 589–599.
26. **El-Shawaf H.** Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux with Dextransomer/Hyaluronic Acid Copolymer: Impact of Voiding Dysfunction on Overall Treatment Success / H. El-Shawaf // Br. J. Urol. — 2004. — Vol. 94, № 2. — P. 34.
27. Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux / J. A. Lopez-Lopez, J. M. Sanchez Zalabardo, M. S. Sanchez Elipe [et al.] // An. Esp. Pediatr. — 2001. — Vol. 54, № 2. — P. 132–135.
28. Endoscopic Treatment of Vesicoureteric Reflux (VUR) in Children: Results of 9 Years of Use of Macroplastique (polydimethylsiloxane) / B. D. Kouame, C. Szwarc, H. Lardy [et al.] // Prog. Urol. — 2003. — Vol. 13, № 6. — P. 1368–1371.
29. Endoscopic Injection of Dextransomer/Hyaluronic Acid Copolymer in Children with Vesicoureteral Reflux – Lessons Learned from the Initial Experience / J. Ben Chaim, J. Binyamin, Y. Bar Yoses [et al.] // Eur. Urol. — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 256.
30. Endoscopic Subureteral Collagen Injection for the Treatment of Vesicoureteral Reflux in Infants and Children / P. Frey, N. Lutz, P. Jenny // J. Urol. — 1995. — Vol. 154, № 2. — P. 804–807.
31. Endoscopic Subureteral Injection Treatment with Calcium Hydroxylapatite in Primary Vesicoureteral Reflux [Электронный ресурс] / B. Eryildirim, F. Tarhan, U. Kuyumcuoglu [et al.] // Int. Urol. Nephrol. — 2006. — Режим доступа : <http://www.springerlink.com/content/kl5mw2157wl33438/fulltext.pdf>. — DOI 10.1007/sl_1255-006-9011-y.
32. **Dawrant M. J.** Endoscopic Treatment for High Grade Vesicoureteral Reflux in Infants / M. J. Dawrant, N. Mohanan, P. Puri // J. Urol. — 2006. — Vol. 176, № 4. — P. 1847–1850.
33. **Elder J. S.** Guidelines for Consideration for Surgical Repair of Vesicoureteral Reflux / J. S. Elder // Curr. Opin. Urol. — 2000. — Vol. 10, № 6. — P. 579–585.
34. **Elmore J. M.** Dextransomer/Hyaluronic Acid for Vesicoureteral Reflux: Successrates after Initial Treatment Failure / J. M. Elmore, H. C Scherz, A. J. Kirsch // J. Urol. — 2006. — Vol. 175, № 2. — P. 712–715.
35. Evolution of the Treatment of Vesicoureteral Reflux in Spain / J. M. Penco, A. J. Fraile, J. R. Alarcon [et al.] // J. Urol. — 2004. — Vol. 171, № 2. — P. 834–837.
36. **Fisch M.** Vesicorenal Reflux / M. Fisch // Urologe A. — 2005. — Vol. 44, № 6. — P. 683–692.
37. Failure of Subureteral Bovine Collagen Injection for the Endoscopic Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux in Long-term Follow-up / A. Haferkamp, H. Contractor, K. Mohring [et al.] // Urology. — 2000. — Vol. 55, № 5. — P. 759–763.
38. **Hutch J. A.** Vesico-ureteral Reflux in the Paraplegic: Cause and Correction / J. A. Hutch // J. Urol. — 1952. — Vol. 68, № 2. — P. 457–467.
39. **Inoue K.** Endoscopic Subureteral Glutaraldehyde Cross-linked Collagen Injection for the Treatment of Secondary Vesicoureteral Reflux: Comparison with Primary Vesicoureteral Reflux in Adults / K. Inoue, T. Nakamoto, A. Usui // J. Urol. — 2000. — Vol. 164, № 2. — P. 336–339.
40. Injectable Alginate Seeded with Chondrocytes as a Potential Treatment for Vesicoureteral Reflux / A. Atala, L. G. Cima, W. Kim [et al.] // J. Urol. — 1993. — Vol. 150, № 2. — P. 745–47.

41. Injectable Polydimethylsiloxane for Treating Incontinence in Children with the Exstrophy-epispadias Complex: Long-term Results / T. Burki, R. Hamid, P. G. Ransley [et al.] // Br. J. Urol. — 2006. — Vol. 98, № 4. — P. 849–853.
42. **Kajbafzadeh A. M.** Endoscopic Subureteral Urocol Injection for the Treatment of Vesicoureteral Reflux / A. M. Kajbafzadeh, Z. Habibi, P. Tajik // J. Urol. — 2006. — Vol. 175, № 4. — P. 1480–1483.
43. **Lackgren G.** Endoscopic Treatment of Children with Vesico-ureteric Reflux / G. Lackgren, N. Wahlin, A. Stenberg // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 88, № 431. — P. 62–71.
44. **Leonard M. P.** Endoscopic Injection of Glutaraldehyde Cross Linked Bovine dermal Collagen for Correction of Vesicoureteral Reflux / M. P. Leonard, D. A. Canning, C. A. Peters // J. Urol. — 1991. — Vol. 145, № 3. — P. 115–119.
45. Long-term Outcome of the Endoscopic Correction of Vesico-ureteric Reflux: a Comparison of Injected Substances / T. Sugiyama, T. Hanai, K. Hashimoto [et al.] // Br. J. Urol. — 2004. — Vol. 94, № 3. — P. 381–383.
46. **Matouschek E.** Treatment of Vesicorenal Reflux by Transurethral Teflon-injection / E. Matouschek // Urologe A. — 1981. — Vol. 20, № 5. — P. 263–264.
47. **Matsumoto F.** Effect of Ureteral Reimplantation on Prevention of Urinary Tract Infection and Renal Growth in Infants with Primary Vesicoureteral Reflux / F. Matsumoto, A. Tohda, K. Shimada // Urology. — 2004. — Vol. 64, № 12. — P. 1065–1069.
48. Medical Versus Surgical Treatment of Primary Vesicoureteral Reflux: Report of the International Reflux Study Committee // Pediatrics. — 1981. — № 67. — P. 392–440.
49. Medical Versus Surgical Treatment in Children with Severe Bilateral Vesicoureteric Reflux and Bilateral Nephropathy: a Randomised Trial / J. M. Smellie, T. M. Barratt, C. Chantler [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 357, № 8. — P. 1329–1333.
50. Mechanisms of Failure of Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux Based on Endoscopic Anatomy / D. A. Diamond, A. A. Caldamone, S. B. Bauer, A. B. Retik // J. Urol. — 2003. — Vol. 170, № 4. — P. 1556–1559.
51. **O'Donnell B.** Treatment of Vesicoureteric Reflux by Endoscopic Injection of Teflon / B. O'Donnell, P. Puri // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 289. — P. 7–9; J. Urol. — 2002. — Vol. 167, № 4. — P. 1808–1809.
52. Outcome of Endoscopic Treatment for Vesicoureteral Reflux in Children Using Polydimethylsiloxane / A. A. Al-Hunayan, E. O. Kehinde, M. A. Elsalam, R. S. Al-Mukhtar // J. Urol. — 2002. — Vol. 168, № 5. — P. 2181–2183.
53. Ordinary Glass Spheres as an Alternative Injectable Material for Endoscopic Correction of Vesicoureteral Reflux / F. Simsek, S. Yucel, M. Aktas, L. Turkeri // J. Urol. — 2004. — Vol. 171, № 7. — P. 1282–1286.
54. Pat. US 2006/0189940 Al; A 61M 5/178; A 61B 5/02. Implant Positioning System and Method / A. J. Kirsch. — Pub. 24.08.2006. — 21 p.
55. (Poly)acrylonitrile-based Hydrogel as a Therapeutic Bulking Agent in Urology / P. Ramseyer, K. Meagher-Villemure, M. Burki, P. Frey // Biomaterials. — 2007. — Vol. 28, № 6. — P. 1185–1190.
56. **Puri P.** Multicenter Survey of Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux Using Polytetrafluoroethylene / P. Puri, C. Granata // J. Urol. — 1998. — Vol. 160, № 3. — P. 1007–1011.
57. Results of a 2-year Multicenter Trial of Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux with Synthetic Calcium Hydroxyapatite // R. A. Mevorach, W. C Hulberta, R. Rabinowitz [et al.] // J. Urol. — 2006. — Vol. 175, № 1. — P. 288–291.
58. **Rivilla F.** Experience with Endotreatment of Vesicoureteral Reflux with Polydimethylsiloxane Injection / F. Rivilla, C Soto, G. J. Casillas // World Congress of Pediatric Surgery. — Zagreb, 2004. — Vol. 43, № 25. — P. 39.
59. **Stenberg A.** Endoscopic Treatment with Dextransomer-hyaluronic Acid for Vesicoureteral Reflux: Histological Findings / A. Stenberg, E. Larsson, G. Lackgren // J. Urol. — 2003. — Vol. 169, № 5. — P. 1109–1113.
60. Subureteral Dextransomer/Hyaluronic Acid Injection as First Line Treatment in the Management of High Grade Vesicoureteral Reflux / P. Puri, M. Pirker, N. Mohanan [et. al.] // J. Urol. — 2006. — Vol. 176, № 4. — P. 1856–1860.
61. Subureteral Polydimethylsiloxane Injection Versus Extravesical Reimplantation for Primary Low Grade Vesicoureteral Reflux in Children: a Comparative Study / H. Aboutaleb, S. Bolduc, J. Upadhyay [et al.] // J. Urol. — 2003. — Vol. 169, № 1. — P. 313–316.
62. Subureteric Lipoinjection for Vesicoureteral Reflux in Renal Transplant Candidates / P. C. Palma, U. Ferreira, O. Ikari, N. Jr. Rodrigues-Netto // Urology. — 1994. — Vol. 43, № 2. — P. 174–177.

63. **Supavekin S.** The Relation of Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring in Childhood Urinary Tract Infection / S. Supavekin, K. Kucivilize, S. Hunnangkul [et al.] // J. Med. Assoc. Thai. — 2006. — Vol. 89, № 2. — P. 41–47.
64. The Cost-effectiveness of Endoscopic Injection of Dextransomer/Hyaluronic Acid Copolymer for Vesicoureteral Reflux / G. Kobelt, D. A. Canning, T. W. Hensle, G. Lackgren // J. Urol. — 2003. — Vol. 169, № 4. — P. 1480–1485.
65. The Long-term Outcome of the Endoscopic Subureteric Implantation of Polydimethylsiloxane for Treating Vesico-ureteric Reflux in Children: a Retrospective Analysis of the First 195 Consecutive Patients in Two European Centres / J. W. Van Capelle, T. De Haan, W. E. Sayed // Br. J. Urol. — 2004. — Vol. 94, № 9. — P. 1348–1351.
66. Ureterocystoneostomy and Subureteral Collagen Injection as Combined One-stage Correction of High-grade Bilateral Vesicoureteral Reflux in Children / M. Stehr, T. Schuster, S. Pepped [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2004. — Vol. 14, № 2. — P. 45–50.
67. Vesicoureteral Reflux and Megareter / A. Atala, M. A. Keating // Campbell's Urology. — Philadelphia : W. B. Saunders, 2002. — P. 2053–2116.
68. **Wadie B. S.** The Use of Solid-state Polydimethylsiloxane in the Management of Vesicoureteric Reflux in Patients with Renal Failure Prepared for Renal Transplantation / B. S. Wadie, A. F. Refaie, M. A. Ghoneim // Br. J. Urol. — 2003. — Vol. 92, Vol. 43. — P. 818–820.
69. **Zhang Y. Y.** Treatment of Vesicoureteric Reflux in a Sheep Model Using Subureteric Injection of Cultured Fetal-bladder Tissue / Y. Y. Zhang, R. R. Bailey // Pediatr. Surg. Int. — 1997. — Vol. 13, № 1. — P. 32–36.

Поступила 06.05.09.

УДК 616.62-006.6:577.27

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (обзор литературы)

**Е. В. Рязанцев, С. А. Плигузов, В. Е. Рязанцев,
Д. В. Кузнецов, В. Ф. Дудников, А. А. Руненков**

Общая иммунодепрессия при раке мочевого пузыря имеет многофакторное происхождение и сочетается со способностью опухолевых клеток активно противостоять направленному на них действию эффекторов иммунной системы. Являясь системным заболеванием, рак мочевого пузыря уже на ранних стадиях приводит к значительным изменениям показателей гомеостаза. Иммунные механизмы играют в организме важную роль задолго до появления клинически определяемой опухоли и продолжают играть не менее важную роль после ее удаления. Прогрессирующий рост опухоли сопряжен с нарастанием сдвигов клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета с превалированием иммунодепрессирующих механизмов.

Введение. Актуальность диагностики и лечения рака мочевого пузыря (РМП) обусловлена распространностью его среди злокачественных новообразований мочеполовой системы (70 % от всех онкоурологических

заболеваний или 2,74 % от общего числа злокачественных опухолей) [5; 9; 16]. По темпам прироста РМП занимает 2-е место среди онкологических заболеваний, уступая раку предстательной железы [11]. Ежегодно

© Рязанцев Е. В., Плигузов С. А., Рязанцев В. Е., Кузнецов Д. В.,
Дудников В. Ф., Руненков А. А., 2013

в мире регистрируется около 336 тыс. случаев РМП, от которого умирает около 133 тыс. человек [1].

Занимаясь механизмами развития опухоли и изменения иммунной системы, еще в XIX в. центральную роль в иммунной системе и в противоопухолевой защите отводили фагоцитам. По И. И. Мечникову, фагоцитоз использовался специализированными клетками для осуществления защитных функций. Клетки, открытые им, впоследствии называвшиеся макрофагами, долгое время рассматривались как основной фактор в борьбе со злокачественной опухолью. В развитии онкоиммунологии выделяют три этапа, связанных с постепенным углублением понимания взаимодействия опухоли и иммунной системы.

Первый этап начался в 70-е гг. XX в., когда Ф. Бернетом была предложена концепция иммунологического надзора, основанная на клonalно-селекционной теории, согласно которой злокачественная опухоль — источник чужеродной генетической информации, являющийся объектом защитной реакции со стороны иммунной системы. Фактически общие принципы противоопухолевого иммунитета были разработаны на основе достижений инфекционной и трансплантационной иммунологии. Согласно этим принципам опухолевая регрессия была признаком адекватного иммунного ответа, а прогрессия — признаком иммунонодефицита.

Второй этап начался в 1980-х гг. и характеризовался интенсивным клиническим изучением возможностей иммунотерапии, а также особенностей функционирования иммунной системы онкологического больного. Исследования, проведенные в этот период, показали, что иммунная система не только не отторгает растущую опухоль, но и активно помогает опухолевой прогрессии. Эта концепция привела к необходимости пересмотра принципов иммунотерапии злокачественных опухолей и создания новых более эффективных терапевтических режимов.

Третий этап начался в конце 1990-х гг. и связан он был с развитием молекулярной биологии и углублением понимания особенностей взаимодействия опухоли и иммунной системы на разных этапах канцерогенеза [3; 4]. Информация последних лет о канцерогенезе, биологическом развитии, новых способах диагностики и лечения РМП обусловила разделение его на мышечно-нейназивный (поверхностный) и мышечно-инвазивный [8; 14]. Известно, что иммунные механизмы играют в организме важную роль задолго до появления клинически определяемой опухо-

ли и не менее значимы после ее удаления [6; 41].

Иммунобиология опухоли. Основываясь на молекулярно-биологических данных, касающихся особенностей микроокружения опухоли, ряд авторов в настоящее время выделяют три фазы взаимоотношений опухоли и иммунной системы: иммунологического надзора, равновесия и ускользания. Каждая из них характеризуется определенными иммунологическими сдвигами и в большинстве случаев коррелирует со стадией заболевания [15; 36; 42]. Фаза иммунологического надзора характеризуется появлением единичных опухолевых клеток, которые распознаются и элиминируются компонентами врожденного и адаптивного иммунитета. Особенности взаимоотношений опухолевых клеток и иммунной системы в этот период изучены исключительно в эксперименте, так как клинических проявлений заболевания на этой фазе нет [12; 31].

Врожденный иммунитет. В элиминации опухолевых клеток в фазе иммунологического надзора принимают участие натуральные киллеры (NK), натуральные киллеры с Т-клеточным рецептором (NKT), гамма-дельта-Т-клетки ($\gamma\delta$ -T), макрофаги и гранулоциты. NK-клетки играют ключевую роль в неспецифической элиминации опухолевых клеток. Регуляция их функций осуществляется за счет цитокинов (IL-2, IL-15), ко-стимулирующих молекул (CD40, CD70, CD80, CD86, ICOS), ингибирующих и активирующих рецепторов. Ингибирующие рецепторы предотвращают аутоагgression натуральных киллеров. Наибольшее значение среди них имеют иммуноглобулиноподобный рецептор (KIR) и лектиноподобный рецептор (CD94). Активирующие рецепторы (NKp30, NKp44, NKp46, NKp80), наряду с продукцией IFN- γ и перфоринов, реализуют эффекторные функции натуральных киллеров [33; 40]. NKT-клетки представляют собой высокоспециализированный тип клеток, несущих одновременно альфа-цепь Т-клеточного рецептора и рецепторы натуральных киллеров (CD161, NKR-P1). Функции их сходны с таковыми у натуральных киллеров. Однако, в отличие от последних, они экспрессируют цитокины, свойственные Т-хелперам 1-го и 2-го типов, и для реализации эффекторных функций требуют присутствия GM-CSF и IL-12 [20; 35].

Гамма-дельта-Т-клетки — небольшая популяция лимфоцитов, осуществляющих интеграцию механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, локализующихся в эпителии кожи, желудочно-кишечного и мочеполового трактов. Помимо основной функции,

они могут играть роль антиген-презентирующих клеток [14; 25]. Гранулоциты и макрофаги показывают противоопухолевую активность в эксперименте. Выявить их вклад в противоопухолевую защиту на ранних стадиях канцерогенеза не представляется возможным. На более поздних стадиях тумор-ассоциированные макрофаги поддерживают рост опухоли [18].

Адаптивный иммунитет. Ключевым моментом адаптивного иммунитета является презентация антигена антиген-презентирующими клетками, в роли которых в абсолютном большинстве случаев выступают дендритные клетки (DC). Однако презентировать антиген могут также клетки эндотелия, В-лимфоциты и даже сами опухоли [24].

Дендритные клетки — это высокоспециализированная субпопуляция клеток, основными функциями которых являются поглощение, процессинг и презентация антигенов в составе молекул главного комплекса гистосовместимости в комбинации с ко-стимулирующими молекулами. Определенную роль дендритные клетки играют также в индукции и поддержании толерантности к собственным антигенам.

В норме для адекватного иммунного ответа необходимо контактное и дистантное взаимодействие дендритной клетки и Т-хелпера. Контактное взаимодействие осуществляется группой молекул на мемbrane клетки. В частности, происходит последовательное взаимодействие CD2, МНС II в комплексе с антигеном, CD40, ICAM I, CD 80/86, CD 83 на поверхности антиген-презентирующей клетки с соответствующими им молекулами на поверхности Т-хелпера: CD58, TCR, CD154, CD11a/CD18, CD28, CD152.

Передача сигнала внутрь клетки осуществляется группой вторичных мессенджеров, среди которых наиболее изученными являются система инозитол-3-фосфата, кальмодулин-кальциевая система, а также группа киназ, связанных с Т-клеточными рецепторами. В результате контактного и дистантного взаимодействия происходит активация Т-хелперов первого и второго типов и соответственно клеточного и гуморального звена иммунитета.

С точки зрения противоопухолевой защиты более важным является клеточное звено иммунитета, однако в некоторых работах *in vivo* показано, что антителозависимая клеточная цитотоксичность также вносит определенный вклад в деструкцию опухолевых клеток. На более поздних стадиях опухолевой прогрессии гуморальное звено иммунитета препятствует деструкции опухолевых клеток [13; 21; 35].

Опухоль, особенно на ранних этапах развития, не является для организма чужеродной и в большинстве случаев не содержит антигенов, которые существенно отличали бы ее от нормальных тканей. Тем не менее поиск их продолжается с целью создания эффективных противоопухолевых вакцин.

В настоящее время известно более 100 опухолевых антигенов, среди которых выделяют 5 групп, различающихся по происхождению: 1) вирус-специфические антигены вирусов человека, вызывающих злокачественную трансформацию опухолевых клеток, такие как EBV, HTLV-I, HBV, HCV, HSV; 2) яичковые — специфические опухолевые антигены, синтезирующиеся преимущественно в опухолях и редко экспрессирующиеся в нормальных тканях, за исключением герминогенных: MAGE, BAGE, GAGE, RAGE, LAGE; 3) неантигены, появляющиеся в результате соматических мутаций: FLICE, CDK-4, p53; 4) антигены, существующие в нормальных тканях, но гиперэкспрессированные в опухолях: HER2/neu MUC1; 5) тканевые дифференцировочные антигены, из которых возникала опухоль: тирозиназа, PSA [15; 26].

Фаза равновесия характеризуется интенсивным ростом опухоли и активацией процессов ангиогенеза. В микроокружении опухоли появляются дендритные клетки и макрофаги. Клинически она чаще всего проявляет себя в виде локальных форм. В этот период иммунологические реакции аналогичны таковым в фазе надзора, однако процессы канцерогенеза превалируют над защитными механизмами, в связи с чем наблюдается постепенное увеличение объема опухолевой массы. В этой фазе целесообразно сочетание циторедуктивных вмешательств с вторичной иммунопрофилактикой.

Фаза ускользания характеризуется сдвигом цитокиновой регуляции в сторону иммуносупрессии, дисбалансом эффекторных и супрессорных иммунокомпетентных клеток, наличием молекулярных дефектов на стадиях распознавания, презентации антигена и трансдукции сигнала внутрь клетки [2].

Цитокины — регуляторные пептиды, производимые клетками организма. Осуществляя свои функции в микроокружении опухоли, они способствуют как созреванию и активации иммунокомпетентных клеток, так и формированию иммунологической толерантности. В настоящее время известно более 20 цитокинов, вовлеченных в этот процесс, однако наиболее изученными на данный момент являются трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), интерлейкины — 10 и 23 (IL-10, IL-23), сосудистый эндотелиальный

фактор роста (VEGF) [7; 10]. TGF- β_s (TGF- β_{1-3}) – регуляторный пептид, участвующий во многих биологических процессах, включая канцерогенез, заживление ран и поддержание иммунологического гомеостаза. TGF- β_s реализует свои биологические функции посредством серин-треаниновых рецепторов I и II типов (TGF- β RI, TGF- β RII). Участие этого цитокина в формировании иммунологической толерантности обусловлено его влиянием на CD4+, CD8+-лимфоциты и NK-клетки. TGF- β способствует сдвигу направления дифференцировки CD4+ в сторону преобладания иммунорегуляторных клеток (CD4+, CD25+, Tregs), подавляет экспрессию перфоринов, гранзима В и FAS-лиганды в CD8+-лимфоцитах, блокирует IL-12-индукцию экспрессии IFN- γ натуральными киллерами [28; 34].

IL-10 – цитокин, идентифицированный изначально как фактор, продуцируемый Th2 и ингибирующий продукцию цитокинов Th1. IL-10 реализует свои функции посредством рецепторов двух типов – IL-10R1 и IL-10R2, локализованных на дендритных клетках и Т-хелперах. IL-10 блокирует продукцию IL-12, ко-стимулирующих молекул, МНСII на дендритных клетках, нарушая их созревание, а также синтез цитокинов CO4+-клетками [32]. IL-23 – гетеродимер, состоящий из двух субъединиц, одна из которых (p40) аналогична таковой у IL-12. IL-23 и IL-12 продукцируются клетками, относящимися к системе врожденного иммунитета, но регулируют функционирование компонентов адаптивного иммунитета. IL-12 способствует созреванию Т-лимфоцитов и индуцирует продукцию IL-6, IL-15, IL-18, TNF- α , GM-CSF, в то время как IL-23 способствует дифференцировке незрелых клеток в Th17 и синтезу IL-17, IL-17F, IL-6, TNF- α . Кроме того, в ряде работ показано, что IL-23 способствует стимуляции ангиогенеза за счет увеличения экспрессии матрикской металлопротеиназы 9-го типа (MMP9) [22; 37].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – наиболее важный проангидиогенный фактор, продуцируемый как опухолью, так и иммунокомпетентными клетками. В настоящее время известно семь изоформ, из которых VEGF- α наиболее важен для процессов ангиогенеза и иммуномодуляции. VEGF подавляет созревание дендритных клеток, а также способствует генерации незрелых миелоидных клеток (iMC), которые в свою очередь подавляют Т-клеточную активность [23; 27].

Главное «поле битвы» иммунной системы и опухоль – ее микроокружение. В фазе

ускользания отмечается увеличение доли незрелых дендритных клеток и супрессорных Т-регуляторов в общей популяции. Зрелые дендритные клетки экспрессируют на своей поверхности CD40, CD80, CD83, CD86 и характеризуются высоким уровнем продукции IL-12. Под действием VEGF, IL-6, TGF- β , IL-10, COX-2, PGE2, ганглиозидов, находящихся в микроокружении опухоли, блокируются дифференцировка и созревание дендритных клеток, что делает невозможным формирование адекватного иммунного ответа [17; 19].

Регуляторные Т-клетки относятся к системе адаптивного иммунитета и созревают из незрелых Т-клеток. Они подавляют иммунный ответ путем регуляции функций эффекторных клеток. В настоящее время выделяют 3 типа регуляторных клеток: CD4+CD25++Treg, Th3, Trl. Кроме того, имеются супрессорные клетки с фенотипом CD8+, однако их функция не до конца понятна. Наибольшую роль в иммуносупрессии у онкологических больных играют CD4+CD25+Treg-клетки, имеющие костномозговое происхождение. Их высокая концентрация выявляется у больных раком молочной железы, колоректальным раком, раком легкого, поджелудочной железы. Образуются они из тех же клеток-предшественников, что и Т-хелперы, под влиянием избыточных концентраций TGF- β , IL-10 и VEGF. Механизм супрессивного действия CD4+CD25+Treg-клеток связан с секрецией супрессорных цитокинов (TGF- β , IL-10), с «конкуренцией» в отношении лигандов (IL-2), индукцией толерантности дендритных клеток и в ряде случаев их прямым лизисом [29; 42].

Третьей характерной особенностью фазы ускользания является наличие молекулярных дефектов дендритных клеток и лимфоцитов. В частности, обнаружено снижение уровня экспрессии МНС I и II, CD80, CD86, CD154 на поверхности антиген-презентирующих клеток из опухоли, а также ζ -цепи TCR Т-хелперов [38].

Кроме лимфоцитов, нарушение экспрессии и состава интегринов выявляется также на опухолевых клетках, что может способствовать уменьшению силы их взаимодействия между собой, а также неоангидиогенезу. На поверхности опухолевых клеток также нарушен синтез селектинов (CD44, ELAM-1), что коррелирует с плохим прогнозом заболевания.

Одним из основных факторов, подавляющих функции лимфоцитов, находящихся в микроокружении опухоли, являются ганглиозиды (GD 1a, GD 2, GD 3, GM 1, GM 2), экспрессирующиеся на поверхности опухо-

левых клеток и слушивающиеся в межклеточное пространство. Они обладают способностью подавлять функции TIL, вмешиваясь в процессы трансдукции сигнала внутрь клетки. Нарушения эффекторной функции лимфоцитов проявляются в виде снижения уровня экспрессии гранзима В и киназ, находящихся в комплексе с TCR-p59fup и ZAP-70.

Среди интегральных показателей функционирования иммунной системы наиболее значимыми являются снижение пролиферативного индекса, экспрессии α - и β -субъединиц рецептора интерлейкина-2, степень фосфорилирования белка, кодируемого геном Rb. Все эти изменения характерны как для периферических лимфоцитов, так и для клеток, инфильтрирующих опухоль, однако выражены они в разной степени. Уровень экспрессии рецептора интерлейкина-2, ξ -цепи TCR, CD54, а также некоторых других показателей составляет примерно 80 % для периферических лимфоцитов и 30 % (от уровня этих показателей, соответствующих здоровым людям) для лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль. Это подтверждает тот факт, что данные изменения носят вторичный характер по отношению к опухоли [30; 39].

Описанные выше изменения характерны для иммунной системы больных с местнораспространенными и диссеминированными формами опухолей.

Заключение. Таким образом, общая иммунодепрессия при онкологических заболеваниях, в том числе при раке мочевого пузыря, имеет многофакторное происхождение и обычно сочетается со способностью клеток опухолевого клона активно противостоять направленному на них действию эффекторов иммунной системы [2].

Являясь системным заболеванием, рак мочевого пузыря уже на ранних стадиях приводит к значительным изменениям показателей гомеостаза. Прогрессирующий рост опухоли сопряжен с нарастанием сдвигов клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета, с превалированием иммунодепрессирующих механизмов. Это свойство опухолевых клеток определяют как иммунную толерантность или иммунную резистентность.

В настоящее время в онкоурологической практике важным является изучение иммунобиохимических показателей для оценки системного иммунитета и стромальной клеточной инфильтрации при различных видах оперативных вмешательств с целью прогнозирования результатов хирургического лечения мышечно-нейнавязивного и мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и уточнения сути некоторых молекулярных механизмов, обеспечивающих как иммунодепрессию, так и толерантность опухолевых клеток по отношению к иммунной системе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России / Е. М. Аксель // Онкоурология. — 2005. — № 1. — С. 3–6.
2. Антонов В. Г. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности / В. Г. Антонов, В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 1, т. 3. — С. 8–19.
3. Гранов А. М. Канцерогенез и иммунобиология опухоли. Фундаментальные и клинические аспекты / А. М. Гранов, О. Е. Молчанов // Вопр. онкологии. — 2008. — № 4, т. 54. — С. 401–409.
4. Голвизин М. В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии / М. В. Голвизин // Иммунология. — 2001. — № 6. — С. 4–10.
5. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 году / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — № 2, т. 19. — 154 с.
6. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — М. : Мед. информ. агентство, 2003. — 604 с.
7. Кадагидзе З. Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практ. онкология. — 2003. — № 3. — С. 131–139.
8. Матвеев Б. П. Рак мочевого пузыря / Б. П. Матвеев, К. М. Фигурин, О. Б. Карякин. — М. : Вердана, 2001. — 244 с.
9. Лоран О. Б. Онкоурология сегодня: проблемы и достижения / О. Б. Лоран // Мед. вестн. — 2007. — № 13. — С. 7–8.

10. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — № 2. — С. 16–21.
11. Чиссов В. И. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова ; под ред. В. И. Чиссова. — М. : ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росметодтехнологий, 2008. — 184 с.
12. Adoptive Transfer of Tumor-reactive Transforming Growth Factor-beta Insensitive CD8+ T-cells: Eradication of Autologous Mouse Prostate Cancer / Q. Zhang, X. Yang, M. Pins [et al.] // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 1761–1769.
13. Antitumor Monoclonal Antibodies Enhance Cross-presentation of Cellular Antigens and the Generation of Myeloma-specific Killer T Cells by Dendritic Cells / K. M. Dhodapkar, J. Krasovsky, B. Williamson [et al.] // J. Exp. Med. — 2002. — Vol. 195. — P. 125–133.
14. Brandes M. Professional Antigen-presentation Function by Human Gammadelta T Cells / M. Brandes, K. Willimann, B. Moser // Science. — 2005. — Vol. 309. — P. 264–268.
15. Cancer Vaccines: Pessimism in Check / S. Mocellin, S. Mandruzzato, V. Bronte, F. Marincola // Nat. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 1278–1280.
16. Cancer Statistics, 2007 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2007. — Vol. 57. — P. 43–66.
17. Colonna M. Plasmacytoid Dendritic Cells in Immunity / M. Colonna, G. Trinchieri, Y. Liu // Nat. Immunol. — 2004. — Vol. 5. — P. 1219–1226.
18. Condeelis J. Macrophages: Obligate Partners for Tumor Cell Migration, Invasion, and Metastasis / J. Condeelis, J. Pollard // Cell. — 2006. — Vol. 124. — P. 263–266.
19. Dendritic Cell Immunotherapy: Mapping the Way / C. G. Figdor, I. J. de Vris, W. J. Lesterhuis, C. J. Melief // Nat. Med. — 2004. — Vol. 10. — P. 475–480.
20. Differential Antitumor Immunity Mediated by NKT Cells Subsets in Vivo / N. Y. Crowe, J. M. Coquet, S. P. Berzins [et al.] // J. Exp. Med. — 2005. — Vol. 202. — P. 1279–1288.
21. Dranoff G. Cytokines in Cancer Pathogenesis and Cancer Therapy / G. Dranoff // Nat. Rev. Cancer. — 2004. — Vol. 4. — P. 11–22.
22. Effector Memory T-cells, Early Metastases, and Survival in Colorectal Cancer / R. Pages, A. Berger, M. Camus [et al.] // New Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 2564–2663.
23. Ferrara R. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Angiogenesis / R. Ferrara, H. Gerber // Acta Haematol. — 2001. — Vol. 106. — P. 148–166.
24. Gabrilovich D. Mechanism and Functional Significance of Tumor-induced Dendritic-cell Defects / D. Gabrilovich // Nat. Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 4. — P. 941–952.
25. Gr-1+CD115+immature Myeloid Suppressor Cells Mediated the Development of Tumor-induced T regulatory Cells and T-cell Anergy in Tumor-bearing Host / B. Huang, P.Y. Pan, Q. Li [et al.] // Cancer Res. — 2006. — Vol. 66. — P. 1123–1131.
26. Hayday A. C. Gamma-delta Cells: A Right Time and a Right Place for a Conserved Third Way of Protection / A. C. Hayday // Annu. Rev. Immunol. — 2000. — Vol. 18. — P. 975–1026.
27. Hunter C. A. New IL-12-family Members: IL-23 and IL-27, Cytokines with Divergent Functions / C. A. Hunter // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5. — P. 521–531.
28. Immunosuppression in Renal Cancer: Differential Expression of Signal Transduction Molecules in Tumor-infiltrating, Near-tumor Tissue, and Peripheral Blood Lymphocytes / A. Ricobon, R. Gunelli, R. Ridolfi [et al.] // Cancer Invest. — 2004. — Vol. 22. — P. 871–877.
29. Malmberg K. J. Effective Immunotherapy against Cancer: A Question of Overcoming Immune Suppression and Immune Escape? / K. J. Malmberg // Cancer Immunol. Immunother. — 2004. — Vol. 53. — P. 879–892.
30. Mechanisms of Immune Evasion by Renal Cell Carcinoma: Tumor-induced T-lymphocyte Apoptosis and NFkB Suppression / S. N. Christopher, A. C. Novick, C. H. Tannenbaum [et al.] // Urology. — 2002. — Vol. 59. — P. 9–14.
31. Model Predicting Survival in Stage I Melanoma Based on Tumor Progression / W. Clark, D. Elder, D. Gurrey [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 1989. — Vol. 81. — P. 1893–1904.
32. Novel p19 Protein Engages IL-12 p40 to Form a Cytokine, IL-23, with Biological Activities Similar as Well as Distinct from IL-12 / B. Oppmann, R. Lesley, B. Blom [et al.] // Immunity. — 2000. — Vol. 13. — P. 715–725.
33. Perforin-mediated Cytotoxicity is Critical for Surveillance of Spontaneous Lymphoma / M. Smyth, K. Thia, S. Street [et al.] // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 192. — P. 755–760.
34. Prevalence of Regulatory T-cells is Increased in Peripheral Blood and Tumor Microenvironment of Patients with Pancreas and Breast Adenocarcinoma / U. K. Liyanage, T. T. Moore, H. G. Joo [et al.] // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169. — P. 2756–2761.

35. Priming of Naive T Cells Inside Tumors Leads to Eradication of Established Tumors / P. Yu, Y. Lee, W. Chin [et al.] // Nat. Immunol. — 2004. — Vol. 5. — P. 141–149.
36. Raulet D. H. Self-tolerance of Natural Killer Cells / D. H. Raulet, R. E. Vance // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 520–531.
37. Reciprocal Developmental Pathways for the Generation of Pathogenic Effector TH17 and Regulatory T-cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao [et al.] // Nature. — 2006. — Vol. 441. — P. 235–238.
38. Schmielau J. Suppressed T-cells Receptor Zeta Chain Expression and Cytokine Production in Pancreatic Cancer Patients / J. Schmielau, M. A. Nalesnik, O. J. Finn // Clin. Cancer Res. — 2001. — Vol. 7. — P. 933–939.
39. Shevach E. M. CD4+, CD25+ suppressor T-cells: More Questions than Answers / E. M. Shevach // Nat. Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 2. — P. 389–400.
40. The Regulatory Role of Valpha14 NKT-cells in Innate and Acquired Immune Response / M. Taniguchi, M. Harada, S. Kojo [et al.] // Annu. Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 21. — P. 483–513.
41. Thirteen-year, Long-term Efficacy of Interferon-alpha and Interleukin-2 – Based Home Therapy in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma / J. Atzpodien, R. Hoffmann, M. Franzke [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 7–8.
42. Zou W. Regulatory T-cells, Tumor Immunity and Immunotherapy / W. Zou // Nat. Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 295–307.

Поступила 06.05.09.

УДК 617-089:616.61

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**П. А. Власов, А. В. Суслов, В. А. Шибитов,
С. П. Тимошкин, М. А. Логинов**

Изучены основные механизмы энтеральной недостаточности на модели острого перитонита. Показано, что одним из триггерных механизмов этой патологии является мембранодестабилизирующий эффект вследствие перекисного окисления липидов. Установлен положительный эффект антиоксидантной терапии в коррекции энтеральной недостаточности, особенно при комбинированном применении антиоксидантов (парентеральный и энтеральный путь).

Важнейшим патогенетическим звеном острого перитонита является синдром энтеральной недостаточности. В настоящее время именно ему отводится ведущая роль в насыщении организма токсическими веществами (эндотоксинами), являющимися основными индукторами развития более грозных синдромов – системного воспалительного ответа, абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности [3; 4].

Одним из значимых патологических процессов в развитии эндогенной интоксика-

ции при энтеральной недостаточности является транслокация микроорганизмов из просвета кишечника в свободную брюшную полость через кишечную стенку, что в последующем определяет возникновение других не менее грозных осложнений, в частности перитонита. При этом организм дополнительно насыщается продуктами метаболизма непрерывно размножающейся микрофлоры [1]. По научным данным последних лет, важнейшим фактором в поддержании и прогрессировании интоксикационного синдрома вы-

© Власов П. А., Суслов А. В., Шибитов В. А.,
Тимошкин С. П., Логинов М. А., 2013

ступают мембранодеструктивные явления вследствие интенсификации процессов свободнорадикального окисления липидов, повышения фосфолипазной активности и снижения антиоксидантного потенциала организма. Безусловно, прогрессирующая эндогенная интоксикация оказывает патологическое воздействие не только на органы-мишени, но и на орган поражения — кишечник, что усугубляет в нем функционально-метаболические нарушения, приводя к формированию «порочного круга» [2].

Многогранность патологического процесса определяет сложность в выборе адекватной фармакокоррекции энтеральной недостаточности. Несмотря на разработку новых схем терапии, результаты лечения этой грозной патологии не всегда можно назвать удовлетворительными. Повысить его эффективность возможно при акцентировании вектора лечения на коррекцию мембранодеструктивных явлений, чему до сих пор уделяется недостаточное внимание [2; 3].

Цель работы — определить эффективность препаратов антиоксидантного и антигипоксантного типа действия в профилактике энтеральной недостаточности при остром перитоните при различных путях их введения.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач проведены хронические опыты на беспородных половозрелых собаках средней массой 12,7 кг. Модель острого перитонита создавали по способу профессора А. П. Власова (1991). В контрольной и опытных экспериментальных группах ана-

лизировали активность спаечного процесса в брюшной полости, транскапиллярный обмен и трофику ткани тонкой кишки, показатели процессов перекисного окисления липидов, активность фосфолипазы А₂ и антиоксидантных ферментов на фоне традиционной терапии и при различных путях введения исследованных препаратов (Этексидола, мексидола, реамберина, ремаксола) (внутривенный, путем лаважа кишечника, комбинированный).

Результаты и их обсуждение. Экспериментально установлено, что при использовании выбранной модели перитонита через сутки при лапаротомии регистрировался разлитой серозно-фибринозный или гнойно-фибринозный перитонит. Выявлено, что при традиционной терапии острого перитонита происходило нарушение микроциркуляции и трофики тонкой кишки. Отмечалось увеличение содержания капиллярного фильтрата на 60,9–210,2 % ($p < 0,05$). Потеря белка в течение всего эксперимента превышала норму на 81,3–341,3 % ($p < 0,05$). Исследование редокс-потенциала тонкой кишки и брюшины выявило увеличение данных показателей на 20,1–114,2 % ($p < 0,05$). Кровенаполнение ткани тонкой кишки в условиях острого перитонита превышало норму на 37,7–75,8 % ($p < 0,05$). Было выявлено достоверное снижение парциального давления кислорода и коэффициента его диффузии.

На фоне острого перитонита в стенке тонкой кишки происходила активизация процессов перекисного окисления липидов (рис. 1).

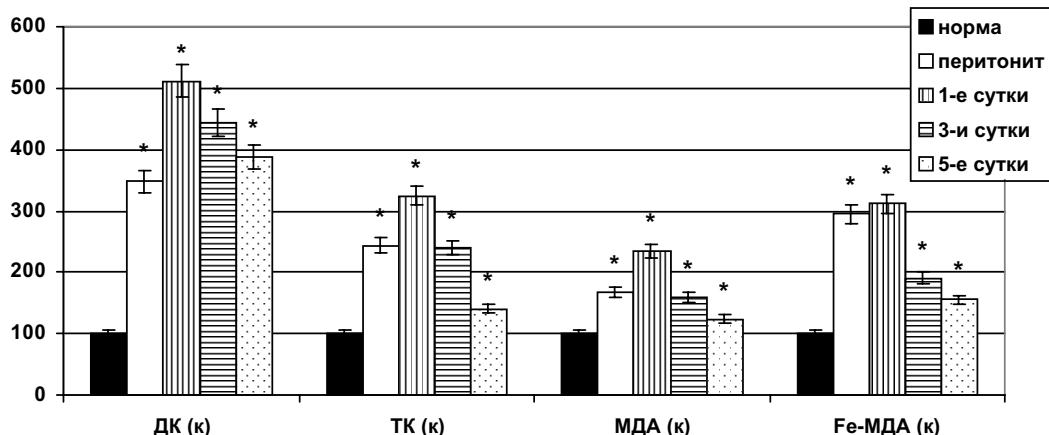


Рис. 1. Показатели перекисного окисления липидов ткани кишечника при остром перитоните (к — данные контрольной группы исследований; * — изменения показателей, достоверные по отношению к нормальному уровню, $p < 0,05$), %

Активность фосфолипазы A₂ в ткани органа была повышена на 59,2–110,4 % ($p < 0,05$). Выявлено угнетение системы антиоксидантной защиты (снижение активности супероксиддисмутазы на 25,1–51,7 % ($p < 0,05$)).

При развитии острого перитонита регистрировались значительные изменения липидного состава биомембран тканевых структур стенки тонкой кишки в виде количественных и качественных липидных модификаций, наиболее показательными из которых были увеличение удельного веса свободных жирных кислот и лизофосфолипидов при снижении фракции суммарных фосфолипидов.

Установлено, что ежедневное введение препаратов, особенно комбинированным путем, позволило значительно снизить признаки энтеральной недостаточности, улучшить обменные процессы, трофику тонкой кишки.

На фоне комбинированного лечения выявлено снижение капиллярного фильтрата на 31,3–45,1 % ($p < 0,05$) относительно контрольных данных. Показатель потери белка в ткани кишки уменьшался по сравнению с контролем на 30,4–48,3 % ($p < 0,05$). Кровенаполнение ткани тонкой кишки снижалось относительно контрольных данных на 20,6–34,1 % ($p < 0,05$), регистрировалось повышение редокс-потенциала тонкой кишки и брюшины на 15,1–42,8 % ($p < 0,05$). Выявлено достоверное увеличение парциального давления кислорода на 22,1–56,2 % ($p < 0,05$) и коэффициента диффузии кислорода на 42,1–266,8 % ($p < 0,05$).

При использовании комбинированного введения менее выраженно протекал процесс перекисного окисления липидов (рис. 2), отмечено снижение активности фосфолипазы A₂ в ткани кишечника ниже контроля на 41,7–58,2 % ($p < 0,05$).

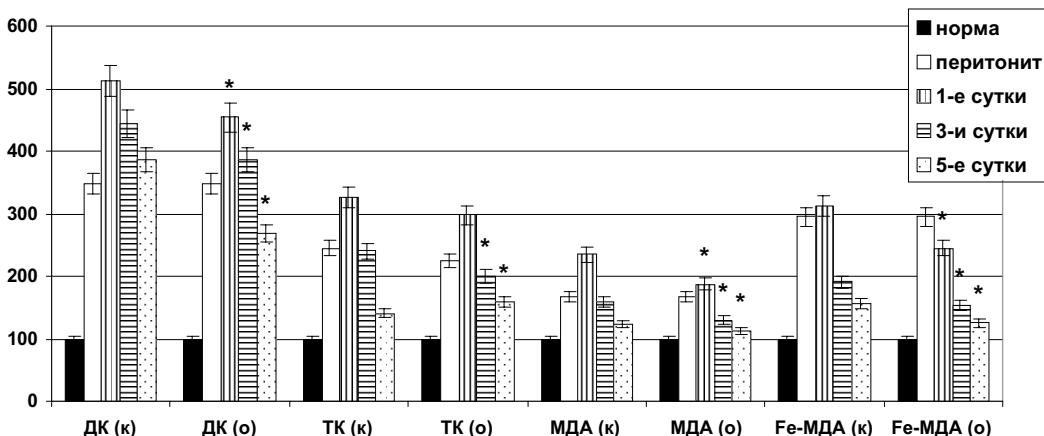


Рис. 2. Показатели перекисного окисления липидов ткани кишечника на фоне комбинированного применения препаратов (к — данные контрольной группы; о — данные опытной группы; * — изменения показателей, достоверные по отношению к контрольному уровню, $p < 0,05$), %

Происходило восстановление системы антиоксидантной защиты, что проявлялось повышением активности супероксиддисмутазы относительно контрольных данных на 40,3–88,2 % ($p < 0,05$).

При комбинированном применения препараторов в терапии острого перитонита выявлен более выраженный липидрегулирующий эффект. Так, содержание эфиров холестерола в тканевых структурах кишечной стенки по сравнению с контролем было выше на первые и третьи сутки терапии соответственно на 16,8 и 12,1 % ($p < 0,05$); на пятые сут-

ки показательmonoацилглицеролов был ниже на 9,7 % ($p < 0,05$). Уровень диацилглицеролов на первые и третьи сутки терапии был достоверно ниже контрольных цифр на 17,1 и 33,9 % ($p < 0,05$). Содержание свободных жирных кислот было ниже показателей в контрольной группе на первые, третьи и пятые сутки на 14,9; 29,5 и 27,6 % ($p < 0,05$) соответственно. Количество лизофосфолипидов на фоне комбинированной терапии на первые, третьи и пятые сутки опыта в ткани кишечника было достоверно ниже показателей в контрольной группе на 14,4;

25,6 и 35,1 % ($p < 0,05$) соответственно. Содержание фосфатидилэтаноламина на третьи и пятые сутки опыта было ниже контроля на 16,0 и 22,7 % ($p < 0,05$).

Количество фосфатидилсерина на первые и пятые сутки эксперимента было выше контрольного уровня на 18,8 и 22,8 % ($p < 0,05$), фосфатидилинозита на третьи и пятые сутки – на 95,2 и 59,1 % ($p < 0,05$). Содержание фосфатидилхолина на первые, третьи и пятые сутки терапии было выше контрольных значений на 15,4; 15,4 и 12,4 % ($p < 0,05$) соответственно.

Следует отметить, что применение препаратов внутривенно или только путем интестинального лаважа также показало эффективность в коррекции энтеральной недостаточности при остром перитоните.

точности при остром перитоните, но положительный эффект каждого из этих способов был менее выражен, чем при комбинированной терапии.

Выводы. Оптимальным методом коррекции энтеральной недостаточности при остром перитоните является комбинированное введение антиоксидантов и антигипоксантов. Положительный эффект проявляется уже в 1-е сутки после начала терапии. В развитии положительного эффекта важную роль играют снижение фосфолипазной активности, нормализация процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты ткани тонкой кишки, коррекция микроциркуляции, трофики тканей и улучшение энергетических процессов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Рус. мед. журн. – 1999. – № 5/7. – С. 6.
2. Григорьева Т. И. Фармакодинамическая оценка препаратов метаболического типа действия при энтеральной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. И. Григорьева. – Купавна, 2008. – 18 с.
3. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. В. Тарасова [и др.]. – М. : Наука, 2008. – 374 с.
4. Фролькис А. В. Энтеральная недостаточность / А. В. Фролькис. – Л. : Наука, 1989. – 207 с.

Поступила 07.12.2012.

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

А. Е. Кормишкин, С. А. Турыгина, М. А. Логинов,
Р. М. Куданкин

В статье рассмотрены проблемы развития эндотоксикоза при хирургической патологии. Выявлены эффекты воздействия новых антиоксидантных препаратов на ключевые звенья нарушенного метаболизма клеток организма в условиях экстренной хирургической патологии.

В настоящее время в структуре летальности при острой хирургической патологии органов брюшной полости острый панкреатит занимает ведущую позицию. Основной причиной летальности при остром панкреатите является прогрессирующий эндотоксикоз, приводящий к полиорганной недостаточности [1; 4]. Чрезвычайно важное место в системе лечебных мероприятий занимает восстановление морффункционального состояния форменных элементов крови [3; 7]. Между тем до сих пор действие антиоксидантов на морффункциональное их состояние при панкреатите изучено неполно [2]. Использование антиоксидантной терапии обусловлено тем, что одним из пусковых механизмов в патогенезе панкреатита являются мембрано-дестабилизирующие процессы [5]. Безусловно, важнейшей предпосылкой для такого рода исследований послужили сведения последних лет о важнейшей роли липидных нарушений в патогенезе различных заболеваний (липидный дистресс-синдром Савельева) [5].

Материалы и методы. В основу работы положены результаты экспериментальных исследований на взрослых беспородных собаках, которым воспроизводили медленно прогрессирующую форму течения острого экспериментального панкреатита: под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) животным выполняли срединный разрез вентральной стенки брюшной полости, пунктировали желчный пузырь, забирали желчь с последующим лigationением места пункции. Желчь вводили в паренхиму поджелудочной железы по 0,6 мл в 5 точек [6]. В контрольные сроки (1, 3, 5, 7 суток) животным

выполняли релапаротомию, забор крови. В послеоперационном периоде проводили инфузционную терапию. В опытных группах в комплексную терапию включали лекарственные средства, обладающие антиоксидантным эффектом. Во второй группе в раннем послеоперационном периоде ежедневно производились внутривенные введения 10% раствора эмоксипина из расчета 10 мг/кг; в третьей вводился раствор ремаксола из расчета 15 мл/кг массы тела животного. Определяли активность альфа-амилазы, функциональную активность эритроцитов и тромбоцитов, липидный состав, интенсивность процессов перекисного окисления липидов, активность фосфолипазы A₂, супероксиддисмутазы исследуемых форменных элементов.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что при остром экспериментальном панкреатите функциональная активность эритроцитов и тромбоцитов существенно изменялась. Отмечались уменьшение эластичности и увеличение неспецифической проницаемости мембран эритроцитов (рис. 1).

В ходе эксперимента была установлена достоверная корреляционная связь между нарушением функционального состояния форменных элементов крови и интенсификацией ПОЛ и ферментативных реакций в липидном матриксе биомембран эритроцитов и тромбоцитов. Выявленные активизация процессов ПОЛ и повышение ферментативной активности фосфолипазы A₂ клеток крови при моделировании у подопытных животных острого панкреатита подтверждают литературные данные о значимости данных процессов в патогенезе этого заболевания (таблица).

© Кормишкин А. Е., Турыгина С. А., Логинов М. А.,
Куданкин Р. М., 2013

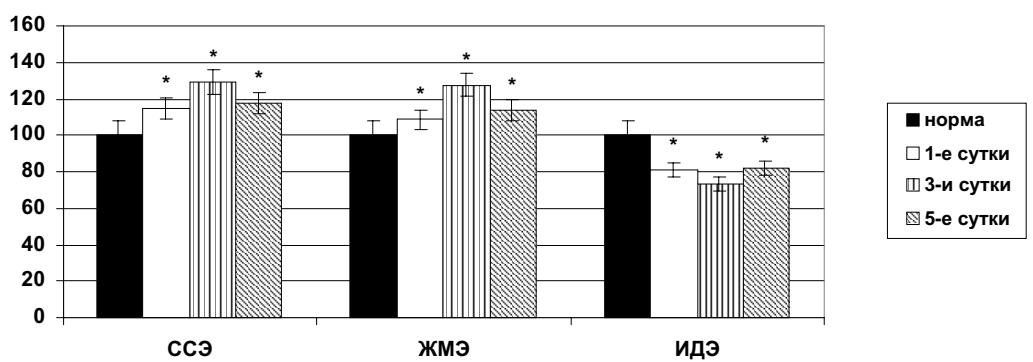


Рис. 1. Динамика показателей сорбционной способности и жесткости мембран эритроцитов при остром панкреатите (* — достоверность отличия по отношению к исходному уровню, при $p < 0,05$)

Таблица

Динамика показателей продуктов ПОЛ и активность фосфолипазы A_2 в тромбоцитах крови на фоне традиционной терапии острого панкреатита ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Этапы наблюдения (от момента моделирования)		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ДК, усл. ед./мг липидов	$0,24 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01^*$	$0,42 \pm 0,03^*$	$0,35 \pm 0,02^*$
TK, усл. ед./мг липидов	$0,17 \pm 0,01$	$0,34 \pm 0,03^*$	$0,36 \pm 0,04^*$	$0,29 \pm 0,01^*$
МДА, нмоль/г белка	$1,77 \pm 0,08$	$2,85 \pm 0,13^*$	$3,84 \pm 0,14^*$	$3,45 \pm 0,12^*$
Фосфолипаза A_2 , мкмоль/с/г белка	$0,296 \pm 0,022$	$0,637 \pm 0,032^*$	$0,946 \pm 0,042^*$	$0,794 \pm 0,030^*$
Катализаза, мг H_2O_2 /мин/г белка	$0,015 \pm 0,002$	$0,014 \pm 0,0012$	$0,013 \pm 0,0015$	$0,012 \pm 0,0015$
СОД, усл. ед.	$1,63 \pm 0,06$	$1,31 \pm 0,07^*$	$0,84 \pm 0,03^*$	$1,10 \pm 0,05^*$

Примечание. * — достоверность отличия по отношению к исходным данным ($p < 0,05$).

Результаты контрольного исследования показали значимость глубоких изменений в метаболизме липидов как молекулярной основы патогенеза панкреатита, а также их важнейшую роль в формировании морффункциональных расстройств форменных элементов крови. Указанные изменения липидного спектра эритроцитов и тромбоцитов можно считать патологическим следствием высокой активности свободнорадикальных процессов и липаз крови, хотя очевидным является формирование «порочного круга» патогенеза острого воспаления поджелудочной железы.

Ввиду очевидной необходимости поиска новых фармакологических схем терапии в связи с малой эффективностью традиционных препаратов в коррекции нарушений липидного гомеостаза и дисфункции форменных элементов крови при остром панкреатите было исследовано влияние антиоксидантов на вышеуказанные изменения.

При включении в терапию острого панкреатита эмоксипина на пятые сутки лечения появилась тенденция к стабилизации патологических дисфункциональных изменений форменных элементов крови, что проявилось относительным повышением индекса дефор-

мабельности и снижением сорбционной способности эритроцитов, а также достоверным уменьшением степени и скорости и удлинен-

ием времени агрегации тромбоцитов по сравнению с контрольными показателями (рис. 2).

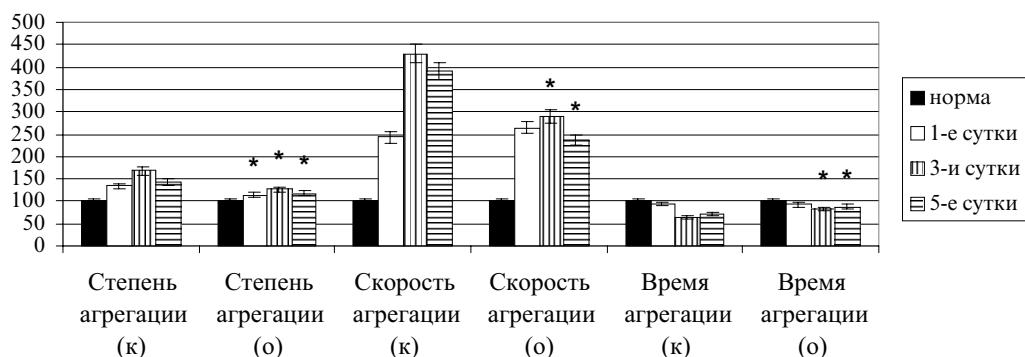


Рис. 2. Динамика показателей функциональной активности тромбоцитов при остром панкреатите на фоне применения эмоксипина (* — достоверность отличия по отношению к контролю при $p < 0,05$; к — данные контрольной группы; о — данные опытной группы)

Уменьшение прогрессирования функциональных расстройств эритроцитов и тромбоцитов при использовании эмоксипина тесно коррелировало со снижением интенсивности процессов ПОЛ и фосфолипазной активности форменных элементов крови. Так, на фоне эмоксипинотерапии динамика содержания малонового диальдегида и показатель фосфолипазной активности эритроцитов были ниже контроля на 17,11–21,93 и 57,58–68,13 % ($p < 0,05$) соответственно.

Установлено, что антиоксидантное и фосфолипазодепрессивное действие эмоксипина сопровождалось положительной динамикой липидного состава биомембран форменных элементов крови. Выявленные изменения начинали проявляться с третьих суток терапии и достигали максимума к пятым, когда положительное влияние препарата стало более очевидным.

При исследовании влияния ремаксола на показатели функционального состояния форменных элементов крови при остром экспериментальном панкреатите была выявлена тенденция к восстановлению функциональной активности эритроцитов и тромбоцитов уже с первых суток применения.

Применение ремаксола способствовало снижению интенсивности ПОЛ, уменьшению фосфолипазной активности и повышению антиоксидантной энзимной защиты эритроцитов и тромбоцитов, причем прослеживалась достоверная корреляционная связь между этими процессами и морфофункциональным состоянием клеток крови при ост-

ром панкреатите. Уже с первых суток терапии содержание малонового диальдегида, индуцированного малонового диальдегида и активность фосфолипазы A_2 эритроцитов были ниже контроля на 18,76; 25,98 и 66,48 % ($p < 0,05$) соответственно. В указанные сроки отмечалась коррекция интенсивности данных процессов и в кровяных пластинках.

Установлено, что способность ремаксола снижать интенсивность ПОЛ и активность фосфолипазы A_2 форменных элементов крови, обусловливающая появление тенденции к нормализации их функционального состояния и снижению воспалительного процесса в органе поражения, лежит в основе его мембраностабилизирующего эффекта. Так, на фоне применения препарата наблюдалось уменьшение прогрессирования дислипидных расстройств клеточных структур тромбоцитов и эритроцитов.

Выводы. На основании анализа полученных результатов можно сделать заключение, что применение антиоксидантных препаратов при остром панкреатите обеспечивает коррекцию функционального состояния эритроцитов и тромбоцитов, корреляционно связанную с мембраностабилизирующим эффектом данных препаратов. Возможным механизмом реализации положительного действия антиоксидантов выступает способность исследованных препаратов уменьшать интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы A_2 , в том числе в форменных элементах крови.

Исследования показали, что эффективность препаратов в коррекции липидных дестабилизаций и дисфункции эритроцитов и тромбоцитов более выражена при использовании ремаксола. С другой стороны, установленный факт, что положительное действие антиокси-

дантов в коррекции морффункциональных нарушений эритроцитов и тромбоцитов сопровождается восстановлением их липидного метаболизма при данной патологии, подтверждает значимость последних в патогенезе острого панкреатита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Винник Ю. С.** Острый панкреатит — патогенез, клиника, лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. С. Винник. — Красноярск, 2000. — 55 с.
2. **Власов А. П.** Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите / А. П. Власов, В. А. Трофимов, Т. В. Тарасова. — Саранск : [б. и.], 2004. — 316 с.
3. **Гуревич В. С.** Роль гипероксидации липидов в структурной организации тромбоцитарных мембран / В. С. Гуревич, В. А. Алмазов, Л. В. Шатилина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1992. — № 9. — С. 265–268.
4. Комплексное лечение панкреонекроза / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов [и др.] // Анналы хирург. гепатологии. — 2000. — № 5(2). — С. 61–67.
5. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии / А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. В. Тарасова [и др.]. — М. : Наука, 2008. — 374 с.
6. Моделирование острого панкреатита / В. М. Буянов, И. В. Ступин, В. Н. Егиев [и др.] // Клин. хирургия. — 1989. — № 11. — С. 24–26.
7. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов — оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации / В. А. Михайлович, В. Е. Марусанов, А. Б. Бичун [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 1993. — № 5. — С. 66 — 69.

Поступила 07.12.2012.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

УДК 616.329-053-055

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

**Е. Ю. Еремина, С. И. Зверева, Е. А. Рябова,
Д. Е. Рязанцева, О. В. Василькина**

Проведено исследование особенностей клинической симптоматики и качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в Республике Мордовия. Показано, что данная патология значительно ухудшает качество жизни больных, причем женщины оценивают уровень своего самочувствия, активности, настроения гораздо ниже, чем мужчины.

Согласно современным представлениям, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное патологическими выбросами в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, приводящими к воспалительно-дегенеративным изменениям в пищеводе, проявляющимся мучительными симптомами, такими как изжога, регургитация, загрудинная боль, дисфагия и др. [1; 4; 5; 16]. У 35 % больных ГЭРБ развиваются осложнения (эрозии и язвы пищевода, кровотечения, структуры пищевода и пищевод Барретта).

Факторами риска осложнений ГЭРБ признаны пожилой возраст, мужской пол, длительная продолжительность болезни и ожирение [9; 10; 12; 13; 14].

Имеются данные, позволяющие предположить, что связанный с возрастом риск развития осложнений ГЭРБ определяется большей распространенностью у пожилых пациентов грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и нарушений моторики пищевода [6; 7; 15], а больший риск развития ГЭРБ у женщин связан с сопутствующими функцио-

нальными желудочно-кишечными расстройствами [11]. Поэтому в настоящее время сохраняется актуальность проблемы половых и возрастных особенностей течения, диагностики и терапии ГЭРБ.

Результаты зарубежных эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространенности и тенденции к росту заболеваемости ГЭРБ и ее осложнений. Частота изжоги у населения развитых стран Европы и Северной Америки составляет 7,7–27 % [8]. В ряде исследований отмечено, что у больных ГЭРБ качество жизни ниже, чем у пациентов с неизлеченной дуоденальной язвой, стенокардией, сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией [2; 3].

Целью настоящего **исследования** было изучение особенностей клиники, качества жизни и гендерных особенностей ГЭРБ в различных возрастных группах пациентов. Работа выполнена согласно утвержденному протоколу как фрагмент многоцентрового исследования ВИА АПИА, организованного ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы и Начальным обществом гастроэнтерологов России.

© Еремина Е. Ю., Зверева С. И., Рябова Е. А., Рязанцева Д. Е., Василькина О. В., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1–2

Было обследовано 70 пациентов, проживающих в Республике Мордовия, в возрасте 20–74 лет с жалобами на изжогу и/или регургитацию, возникающие не реже 1 раза в неделю.

Критерии включения в исследование:

- пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 74 лет, давшие информированное согласие на участие в исследовании;
- пациенты, перенесшие как минимум 2 эпизода рецидива ГЭРБ в течение последних 12 мес. (включая текущий) и отмечающие изжогу как основной симптом заболевания.

Критерии невключения:

- пациенты с обострением язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки;
- пациенты с онкологическими заболеваниями любой локализации;
- пациенты, перенесшие хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта;
- женщины в период беременности и лактации;

— невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проводилось с использованием переведенного на русский язык, культурально адаптированного и валидизированного опросника клиники Мейо. Проводилась детальная оценка симптомов ГЭРБ, оценка самочувствия, активности, настроения (опросник САН). Анализ полученных в ходе анкетирования данных производился с помощью компьютерной программы MS Excel. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью адаптированной компьютерной программы Statistica 6.0.

В работе использована возрастная классификация, принятая Международным советом ВОЗ по проблемам геронтологии (Киев, 1963 г.), согласно которой все больные разделены на возрастные категории — молодой (20–44 года), средний (45–59), пожилой (60–74). Больных старческого возраста (75–89 лет) и долгожителей (90 лет и старше) в исследовании не было.

Возрастно-половая характеристика респондентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика больных ГЭРБ

Возраст, годы	Всего		Женщины		Мужчины	
	n	%	n	%	n	%
20–44	28	40	19	27	9	13
45–59	37	53	24	34	13	19
Старше 60	5	7	5	7	0	0
Все группы	70	100	48	68	22	32

Среди респондентов преобладали лица женского пола (69 %), что отражает структуру популяции и их большую готовность участвовать в опросе. В исследовании преобладали лица среднего возраста (54 %). Больные ГЭРБ пожилого возраста относились к женской популяции и составили 7 %.

Среди лиц молодого возраста 75 % опрошенных изжога беспокоила раз в неделю и оценивалась как умеренная; 25 % больных молодого возраста жаловались на сильную изжогу несколько раз в неделю; 50 % респондентов молодого возраста отмечали у себя регургитацию, возникающую как минимум раз в неделю, средней интенсивности.

Изжогу, возникающую 1 раз в неделю, от-

мечали 24,4 % опрошенных лиц среднего возраста, изжогу, беспокоющую несколько раз в неделю, — 37,8 %, ежедневную изжогу — 37,8 %. У 75,6 % респондентов этой возрастной группы изжога была умеренной интенсивности, у 24,4 % — сильной.

Лиц пожилого возраста изжога очень сильной интенсивности беспокоила каждый день. Все опрошенные этой группы отмечали у себя сильную регургитацию, возникающую несколько раз в неделю.

Анализ кинической симптоматики ГЭРБ в зависимости от пола респондентов показал, что мужчины достоверно чаще жаловались на изжогу с частотой 1 раз в неделю, а ежедневную изжогу испытывали только женщины (табл. 2).

Таблица 2

Частота изжоги у больных ГЭРБ в зависимости от пола

Частота изжоги	Женщины		Мужчины		χ^2	p
	n	%	n	%		
1 раз в неделю	22	45,8	9	40,9	0,15	0,70
Несколько раз в неделю	9	18,8	13	59,1	10,62	0,00
Каждый день	17	35,4	0	0	10,29	0,00

Достоверной разницы по интенсивности изжоги сильной и очень сильной интенсивности у мужчин и женщин не отмечалось. Изжогу умеренной интенсивности чаще отмечали мужчины ($p < 0,00$) (табл. 3).

Таблица 3

Интенсивность изжоги по шкале Likert

Интенсивность изжоги	Женщины		Мужчины		χ^2	p
	n	%	n	%		
Умеренная	22	45,8	18	81,8	7,98	0,00
Сильная	22	45,8	4	18,2	0,03	0,85
Очень сильная	4	8,3	0	0	1,94	0,16

Помимо изжоги, пациенты испытывали и другие симптомы ГЭРБ. Наиболее распространенным из них была регургитация, на которую жаловались 64,5 % опрошенных женщин и 40,9 % опрошенных мужчин. Распределение респондентов в зависимости от интен-

сивности и частоты регургитации представлено в табл. 4 и 5. Все опрошенные больные ГЭРБ мужского пола отмечали у себя регургитацию умеренной интенсивности 1 раз в неделю. У женщин частота и интенсивность регургитации была достоверно выше, чем у мужчин.

Таблица 4

Частота регургитации у больных ГЭРБ в зависимости от пола

Пол	Частота регургитации							
	Каждый день		Несколько раз в неделю		Раз в неделю		Несколько раз в месяц	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Женщины	29,2	14	29,2	14	12,4	6	29,2	14
Мужчины	0	0	0	0	100	22	0	0
χ^2	8,02		8,02		48,3		8,02	
p	0,00		0,00		0,00		0,00	

Таблица 5

Интенсивность регургитации у больных ГЭРБ в зависимости от пола

Пол	Интенсивность регургитации					
	Слабая		Умеренная		Сильная	
	%	n	%	n	%	n
Женщины	14,6	7	70,8	34	14,6	7
Мужчины	0	0	100	22	0	0
χ^2	3,56		7,32		3,56	
p	0,59		0,01		0,59	

Более редкими были следующие жалобы: боль за грудиной, которая беспокоила 27,1 % женщин и 18,1 % мужчин ($p > 0,05$), отрыжка воздухом — соответственно 35,4 и 18,1 % ($p < 0,05$), дисфагия — 18,8 и 18,1 % ($p > 0,05$).

Полученные нами данные продемонстрировали значение гендерного и возрастного аспектов в клинической симптоматике ГЭРБ.

Согласно опроснику САН (самочувствие, активность, настроение) уровень своего самочувствия считают низким 12,5 % лиц среднего возраста. Оценивали свое самочувствие как среднее 25 % лиц молодого возраста, 62,2 % — среднего и 65 % — зрелого. Удовлетворительно (высоко) оценивали самочувствие 25 % пациентов среднего, 75 % — молодого и 33 % больных зрелого возраста (рис. 1).

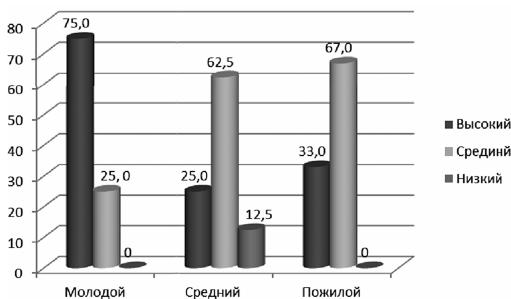


Рис. 1. Уровень самочувствия больных ГЭРБ (по опроснику САН), %

Распределение уровня активности и настроения опрошенных представлено на рис. 2 и 3. Полученные данные указывали на снижение уровня активности и настроения по мере увеличения возраста больных.

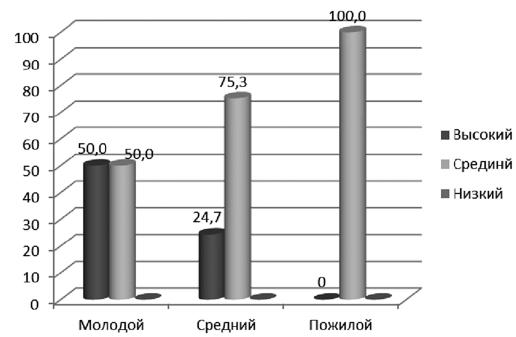


Рис. 2. Уровень активности больных ГЭРБ (по опроснику САН)

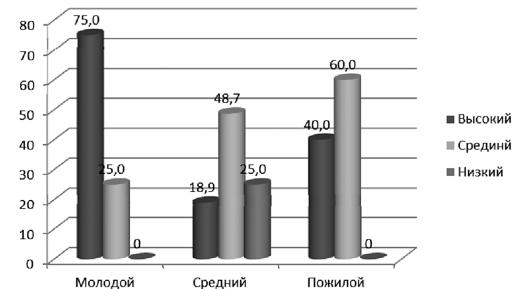


Рис. 3. Уровень настроения больных ГЭРБ (по опроснику САН), %

Согласно результатам опросника САН, никто из опрошенных мужчин не оценил уровень самочувствия, активности и настроения как низкий, в то время как 8,3 % женщин считали низким уровень своего самочувствия. Мужчины достоверно чаще оценивали свое самочувствие как высокое, а женщины — как среднее (табл. 6).

Таблица 6

Уровень самочувствия больных ГЭРБ (по опроснику САН)

Уровень самочувствия	Мужчины		Женщины		Всего		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Высокий	13	59,1	13	27,1	26	37,1	10,62	0,00
Средний	9	40,9	31	64,6	40	57,1	10,62	0,00
Низкий	0	0	4	8,3	4	5,7	1,94	0,16

Уровень активности у больных ГЭРБ также отличался в зависимости от пола: высокий уровень активности у 59,1 % мужчин и лишь у 8,3 % женщин ($p < 0,00$), средний — у 40,9 и 91,7 % соответственно ($p < 0,00$) (табл. 7).

Таблица 7

Уровень активности больных ГЭРБ (по опроснику САН)

Уровень активности	Мужчины		Женщины		Всего		c^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Высокий	13	59,1	4	8,3	17	24,3	21,14	0,00
Средний	9	40,9	44	91,7	53	75,7	21,14	0,00
Низкий	0	0	0	0	0	0		

Высокий уровень настроения достоверно чаще отмечали у себя мужчины, а низкий — женщины (табл. 8).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном снижении качества жизни у больных ГЭРБ. Важно отметить, что частота изжоги — основного симптома ГЭРБ — коррелирует с уровнем самочувствия, активности и настроения больных. Наибольшее негативное влияние ГЭРБ ока-

зывает на качество жизни женщин. По сравнению с мужчинами, у них достоверно чаще встречаются и имеют большую выраженность основные клинические проявления ГЭРБ: изжога, регургитация, боль за грудиной.

С возрастом частота и интенсивность основных проявлений ГЭРБ (изжоги и регургитации) увеличивались, сопровождаясь ухудшением качества жизни.

Таблица 8

Уровень настроения больных ГЭРБ (по опроснику САН)

Уровень настроения	Мужчины		Женщины		Всего		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Высокий	13	59,1	13	27,1	26	37,1	6,62	0,02
Средний	9	40,9	27	56,2	35	50	2,39	0,12
Низкий	0	0	8	16,7	9	12,9	4,73	0,03

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Васильев Ю. В.** Болезни органов пищеварения. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина / Ю. В. Васильев. — М. : Дубль Фрейг, 2002. — 93 с.
2. **Лапина Т. Л.** Изжога: распространенность, клиническое значение, ведение пациентов // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 10–11.
3. **Передерий В. Г.** Изжога. Опасно ли это? Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Барретта и предупреждение рака пищевода в вопросах и ответах гастроэнтеролога врачу общей практики и пациенту / В. Г. Передерий, В. В. Чернявский. — Тернополь : Уркмедкнига, 2004. — 180 с.
4. **Саблин О. А.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта / О. А. Саблин, В. Б. Гриневич // AquaVitae. — 2001. — № 1. — С. 8–13.
5. Терапия кислотозависимых заболеваний / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Я. Григорьев [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 4. — С. 3–18.
6. Aging of the Diaphragm: a CT Study / C. I. Caskey, E. A. Zerhouni, E. K. Fishman [et al.] // Radiology. — 1989. — Vol. 171. — P. 385–389.
7. Deterioration of Esophageal Motility with Age: A Manometric Study of 79 Healthy Subjects / L. Grande, G. Lacima, E. Ros [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 1795–1801.
8. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review / J. Dent, H. B. El-Serag, M. A. Wallander [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 710–717.
9. **Hampel H.** Meta-analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications / H. Hampel, N. S. Abraham, H. B. El-Serag // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 143. — P. 199–211.
10. Obesity Is an Independent Risk Factor for GERD Symptoms and Erosive Esophagitis / H. B. El-Serag, D. Y. Graham, J. A. Satia [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1243–1250.
11. Review Article: Gender-related Differences in Functional Gastrointestinal Disorders / E. A. Mayer, B. Naliboff, O. Lee [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. 65–69.
12. Risk Factors Associated with Symptoms of Gastroesophageal Reflux / G. R. Locke, N. J. Talley, S. L. Fett [et al.] // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 642–649.
13. Risk Factors for Erosive Esophagitis: a Multivariate Analysis Based on the ProGERD Study Initiative / J. Labenz, D. Jaspersen, M. Kulig [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1652–1656.
14. Risk Factors of Gastroesophageal Reflux Disease: Methodology and First Epidemiological Results of the ProGERD Study / M. Kulig, M. Nocon, M. Vieth [et al.] // J. Clin. Epidemiol. — 2004. — Vol. 57. — P. 580–589.
15. Role of Hiatus Hernia and Gastric Mucosal Atrophy in the Development of Reflux Esophagitis in the Elderly / K. Amano, K. Adachi, T. Katsume [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 16. — P. 132–136.
16. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-based Consensus / N. Vakil, S. V. Zantzen, P. Kahrillas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.

Поступила 07.12.2012.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Е. Ю. Еремина, А. В. Герасименко,
И. В. Герасименко, О. В. Чернова

На сегодняшний день, все чаще в своей практической деятельности врачи сталкиваются с лекарственными поражениями печени. Особенно актуальной эта проблема становится у беременных женщин, так как применение медицинских препаратов в этот период — рутинная практика. Однако это может привести не только к развитию эмбриотоксического эффекта, но и к тяжелым поражениям печени, вплоть до развития жирового гепатоза и фульминантной печеночной недостаточности. В этой связи считаем актуальным исследование лекарственных поражений печени у беременных женщин, проведенное на базе ГБУЗ РМ МРКПЦ.

Современная медицина немыслима без применения лекарственных средств (ЛС). Прежде чем новый препарат поступит на фармацевтический рынок, он проходит ряд стадий клинических испытаний, и важнейшим этапом является проверка безопасности ЛС и степень выраженности побочных эффектов. Одной из наименее изученных областей клинической фармакологии остается влияние лекарственных препаратов на течение и исходы беременности. Данные о безопасности многих ЛС во время беременности основаны на результатах экспериментальных исследований, которые далеко не всегда подтверждаются в клинической практике. Сведения о безопасности для человека недостаточны для 80 % ЛС, имеющихся в арсенале аптек [5].

Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что не менее 80–90 % женщин принимают различные ЛС во время беременности [1; 5]. Назначение некоторых препаратов, например поливитаминно-минеральных комплексов, стало рутинной практикой, однако соотношение «польза — риск» на сегодняшний день не установлено. Более того, согласно сведениям, появляющимся в последнее время, в ряде случаев это может иметь неблагоприятные последствия для матери и ребенка [9].

Беременность — особое состояние организма женщины. В связи с изменением функций органов и систем, появлением дополнительного плацентарного круга кровообращения заметно изменяется фармакокинетика ЛС. Это требует коррекции доз и интервалов между введениями препаратов. Многие ме-

дикаменты могут быть потенциально опасными. Так, например, жаропонижающие и обезболивающие средства, часто назначаемые врачами и принимаемые в порядке самолечения, могут оказать выраженный гепатотоксический и эмбриотоксический (преждевременное закрытие артериального протока, гастрошизис и др.) эффект [6].

Большой проблемой является низкая осведомленность населения о безопасности применения того или иного препарата во время беременности. Еще хуже то, что не каждый врач владеет полной информацией о действии многих ЛС. Во многом это объясняется отсутствием у нас классификации категорий риска применения ЛС во время беременности, существующей в других странах: классификация FDA (США), классификация FASS (Швеция), классификация ADEC (Австралия). В основе всех перечисленных классификаций лежит деление препаратов по степени риска по отношению к плоду при их применении. Талидомидовая трагедия 50–60-х гг. XX века, оставившая, по разным подсчетам, до 12 000 детей с врожденными уродствами вследствие приема их матерями талидомида во время беременности как средства от токсикоза, поставила здоровье ребенка на первое место. Проводимые исследования в основном направлены на изучение действия ЛС на гисто- и органогенез плода. Вместе с тем в настоящее время в связи с изобилием ЛС, применяемых беременными, даже тех, безопасность для ребенка которых доказана, постепенно встает новая проблема — гепатотоксичности лекарств. Теоретически каждое ЛС является потенциально

© Еремина Е. Ю., Герасименко А. В.,
Герасименко И. В., Чернова О. В., 2013

опасным для печени беременных, так как следует учитывать, что функциональная нагрузка на гепатобилиарную систему в этот период возрастает. Все вышесказанное совместно с широко распространенным самолечением определило необходимость проведения первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных». Его целью явилось изучение тактики назначения ЛС в различных регионах России.

Согласно результатам исследования, синтетические и растительные ЛС, а также биологически активные добавки самостоятельно, без назначения врача, принимают около трети (28,7 %) беременных, а 17,9 % не придерживаются назначенной врачом терапии. Опрос беременных показал, что среднее количество одновременно назначенных врачами препаратов составило 3,8 (от 0 до 16), а в I триместре — 3,2 (от 0 до 10) [5].

Повреждение печени от субклинических форм до фульминантной печеночной недостаточности описано приблизительно для 1 200 ЛС, что составляет половину от всех зарегистрированных на территории России [12].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут иметь самую разнообразную картину вплоть до ее полного отсутствия, порой их очень сложно дифференцировать. Но существуют общие принципы диагностики ЛПП [2]: 1) тщательное изучение лекарственного анамнеза, хотя бы в течение 3 месяцев; 2) исключение вирусного, аутоиммунного и алкогольного гепатита; 3) о лекарственном поражении печени свидетельствуют небольшое повышение уровня печеночных ферментов и его рост в динамике; 4) застой желчи в желчевыводящих путях часто сопутствует лекарственному поражению печени; 5) лекарственные поражения печени обычно проявляются в течение 5–90 дней после начала приема ЛС; 6) положительный эффект отмены препарата, когда снижение трансаминаз наполовину происходит в течение 7–8 дней после прекращения приема ЛС; 7) повторное применение препарата приводит к возврату симптомов поражения печени.

В зависимости от клинического случая перечисленные выше критерии могут иметь разную степень выраженности и разное сочетание между собой. ЛПП следует рассматривать тогда, когда повышение уровня АЛТ, ЩФ и/или билирубина происходит более чем в 3 раза.

Выделить какой-то конкретный препарат с гепатотоксичными свойствами —

сложная задача, так как лекарственное поражение печени определяется многими факторами: дозой препарата, продолжительностью приема ЛС, концентрацией препарата в сыворотке крови, полом пациента (женщины более предрасположены), возрастом больных (дети и старшие возрастные группы более чувствительны к лекарствам), наличием беременности, генетическими факторами, одновременным приемом нескольких ЛС, предшествующими заболеваниями печени в анамнезе, приемом алкоголя, нарушением функции почек и др. [11].

Важным является вопрос о механизме токсического действия ЛС на печень. Патогенетически все механизмы делятся на токсические (дозависимые) и реакции гиперчувствительности. Лекарственные препараты с токсическим действием условно подразделяются на препараты с цитолитическим (противотуберкулезные, цитостатики, НПВП, антиаритмики, антибактериальные) и с холестатическим эффектом (пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, антидепрессанты, противосудорожные, лихохолевая кислота). ЛС, чье действие основано на нарушении иммунной регуляции, подразделяются на препараты с аллергическим механизмом действия, при этом развивается гранулематозное повреждение печени с очагами эозинофильной инфильтрации, лихорадкой, сыпью (любые препараты), и с аутоиммунным действием, когда метаболиты ЛС выступают в роли гаптенов и полугаптенов (обычно при применении комплекса ЛС).

Лекарственная терапия, возможно, является фоном для развития заболеваний печени беременных с неясным патогенезом (холестатический гепатоз беременных, острый жировой гепатоз). Что касается лекарственных препаратов, наиболее часто назначаемых беременным, — это противорвотные, витаминные, обезболивающие, жаропонижающие, химиотерапевтические, гормональные, гипотензивные, гипогликемические и др. Проблема фармакотерапии при тошноте и рвоте является актуальной для I триместра, так как в той или иной мере с ней сталкиваются 50–80 % женщин [13]. В этом случае назначаются блокаторы гистаминовых и дофаминовых рецепторов.

Красной линией проходит назначение витаминной терапии беременным. Считается, что многие проблемы беременности связаны с гиповитаминозами. В некоторых случаях применение витаминов вполне оправданно, к примеру, считается доказанным, что недостаток пиридоксина из-за накопления эндотелиотоксичной гомоцистеиновой кислоты спо-

существует развитию гестоза [7; 8]. Но, с другой стороны, появляется все больше данных не только об отсутствии пользы приема витаминов, но и их вреде. Так, совместное применение витаминов С и Е должно оцениваться как неблагоприятное, поскольку ассоциируется с развитием артериальной гипертензии, усилением оксидативного стресса и преждевременными родами [10].

Во время беременности организм женщины находится в состоянии физиологического иммунодефицита, поэтому постоянно существует риск развития простудных и воспалительных заболеваний. Одним из жаропонижающих препаратов, допущенных к применению у беременных, является парацетамол. А он, как известно, обладает выраженной гепатотоксичностью, способствует образованию свободных радикалов в гепатоците, индуцирует его повреждение.

Применение химиотерапевтических средств является не менее опасным. Нужно учитывать, что большинство из них метаболизируются в печени, токсины погибших микроорганизмов также обезвреживаются в печени. Кроме того, данная группа препаратов часто вызывает аллергические реакции, что создает дополнительную нагрузку на печень.

В особую группу следует выделить пациенток с ЭКО. Данная процедура подразумевает большую лекарственную нагрузку, причем применяемые лекарства являются гормональными. Метаболизм гормонов происходит с обязательным участием микросомальных структур гепатоцитов. Загружая их, гормоны увеличивают время элиминации ЛС, увеличивая тем самым их гепатотоксичность. Обезвреживающая функция печени ослабевает.

Изменение гормонального статуса женщины во время беременности оказывает сильное влияние на функционирование печени. Избыток эндогенных половых гормонов, свойственный данному периоду, оказывает стимулирующее влияние на желчеобразование и угнетающее — на желчевыделение [3]. Известно, что в 4,3 % случаев острый лекарственный гепатит с гепатоцеллюлярным механизмом повреждения обусловлен приемом препаратов половых гормонов и их антагонистов [4].

Важной является проблема гестозов у беременных. Их этиология разнообразна и мало изучена. На современном этапе гестозы считают следствием нарушения нейровегетативных, иммунных и эндокринно-обменных механизмов регуляции. С одной стороны, гестоз может служить фоном для развития заболеваний печени, а с другой — сама патология

печени может быть выражением гестоза. При гестозе беременности наблюдается спазм сосудов микроциркуляторного русла, что предопределяет появление анаэробного метаболизма в тканях и органах. Недоокисленные продукты поступают в кровь и могут привести к изменениям в печени. Спазм сосудов частично связан с дефектом плацентарного фермента, разрушающего вазоактивные вещества в крови. Это в свою очередь еще более увеличивает нагрузку на печень [3]. Следовательно, беременность является предрасполагающим фактором для обострения и развития гепатобилиарной патологии, а применение лекарственных препаратов в этот период, подчас не совсем обоснованное, еще больше увеличивает риск развития поражения печени.

В связи с тем что и в нашей практике неоднократно наблюдались случаи развития лекарственного поражения печени у беременных, мы решили провести исследование данной проблемы на базе Мордовского республиканского клинического перинатального центра (МРКПЦ) в период с июля 2011 г. по сентябрь 2012 г. Всего за это время было зарегистрировано 13 пациенток с клинико-лабораторной картиной лекарственного гепатита, среди которых у двух женщин беременность наступила по программе ЭКО. Количество наименований лекарственных препаратов, назначаемых данным пациенткам в течение беременности, составило от 3 до 11. Представляем спектр данных препаратов: витаминно-минеральный комплекс «Витрум пренатал форте» на протяжении беременности принимали 8 женщин; элевит — 3; курантин — 8; сорбифер — 5; магне В₆ — 4; витамин Е — 3, фенюльс — 2, йодомарин — 2, дюфастон до 20 недель беременности — 7, утргестан — 3 женщины. Кроме того, 5 пациенток в последний триместр беременности принимали препарат «Флебодиа». Также практически все беременные периодически принимали спазмолитики (ношпа, дротаверин), фитотерапию (брюсливер).

По полученным результатам мы выявили прямую зависимость между количеством принимаемых препаратов и активностью лекарственного гепатита. Так, наиболее высокий уровень печеночных трансаминаз отмечался у женщин, которые принимали лекарственные препараты 8–9 наименований. Особенно высокими оказались печеночные пробы у пациенток, в схемы лечения которых входили такие препараты, как дюфастон и утргестан, особенно в сочетании с препаратом «Витрум пренатал форте».

Наиболее показательны случаи пациент-

ток с ЭКО, один из которых мы и приводим в качестве иллюстрации. Больная М. 25 лет, беременная по программе ЭКО (первая беременность), поступила в МРКПЦ на сроке 31–32 недели с жалобами на зуд кожных покровов в течение 3–4 дней, отеки нижних конечностей. Из анамнеза: на протяжении беременности пациентка принимала дюфастон, утробестан (в связи с риском невынашивания беременности), фенольс (с целью коррекции анемии легкой степени), кальций-ДЗ никомед (для профилактики недостатка кальция). При объективном обследовании: видимые слизистые и кожные покровы чистые, бледно-розового цвета, печень не увеличена. При биохимическом исследовании крови обнаружено повышение уровня АСТ до 60,7 Ед/л, АЛТ – до 64,3 Ед/л, ЩФ – до 470 Ед/л, ГГТП – до 17,5 Ед/л, общий билирубин – до 21,62 мкмоль/л, прямой билирубин – до 15,89 мкмоль/л, непрямой билирубин – до 5,43 мкмоль/л. Серологические маркеры вирусных гепатитов и аутоиммунных заболеваний печени отрицательные. Предшествующие заболевания печени больная отрицает, с токсичными веществами контакта не имела, алкоголь и наркотики не употребляет. Повышение трансаминаз определено впервые. УЗИ печени отклонений от нормы не выявило. С учетом лекарственной нагрузки при проведении ЭКО и ведении беременности, повышения уровня печеночных ферментов выставлен диагноз «лекарственный гепатит с холестатическим компонентом» и назначено лечение урсодезоксихолевой кислотой (3 капсулы в сутки). При этом с целью коррекции фетоплацентарной недостаточности назначается терапия актовегином, аспирином, реамберином, рефортаном.

В течение последующих нескольких дней кожный зуд нарастает, уровень трансаминаз продолжает повышаться: АСТ – до 196 Ед/л, АЛТ – до 162 Ед/л, ЩФ – до 507 Ед/л, при этом сохраняется стабильный уровень билирубина. Пациентка осмотрена гастроэнтерологом, проводится коррекция ле-

чения, к урсосану дополнительно назначаются гептравл 800 мг/сут в/в капельно и дексаметазон 8 мг/сут в/в капельно. Все другие лекарственные ЛС были отменены.

Несмотря на коррекцию лечения, активность сывороточных ферментов с каждым днем увеличивается. Уровень активности АСТ достигает 420,8 Ед/л, АЛТ – 339,7 Ед/л, что превышает нормальные значения практически в 10 раз. Уровень ЩФ не превышает двух норм. Спустя 10 дней от момента поступления пациентки в клинику, учитывая отрицательную динамику лабораторных показателей, предшествующее ЭКО, риск развития жирового гепатоза у беременной, высокий риск перинатальной гибели плода, было решено провести досрочное разрешение родов путем операции кесарева сечения. В послеоперационный период продолжалось лечение гептравлом и урссаном. Постепенно печеночные пробы стали приходить к норме. На 10-е сутки после операции больная выписана с содержанием АСТ в крови 17 Ед/л, АЛТ – 39,3 Ед/л, ЩФ – 393 Ед/л. Большой рекомендовано продолжить прием урссана (3 капсулы в день) в течение двух месяцев, дюфалака с целью нормализации работы кишечника в послеоперационном периоде.

Таким образом, следует отметить, что беременность требует чрезвычайной осторожности при назначении ЛС. При необходимости назначения лекарственной терапии беременным ее ожидаемый риск должен превалировать над возможным риском для здоровья самой женщины и плода. Терапию следует проводить только теми препаратами, которые допустимы для соответствующего срока беременности. Желательно не использовать комбинаций лекарственных средств и назначать минимальную эффективную дозу (с учетом особенностей фармакокинетики ЛС у беременных) на минимальный промежуток времени. Назначая лекарственные препараты беременной, врач должен постоянно контролировать состояние пациентки, обращая особое внимание, на функционирование печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акушерство. Национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельев – М. : ГЕОТАР-медиа, 2009. – 1200 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В. Т. Ивашина. – М. : Изд. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
3. Еремина Е. Ю. Билиарная патология / Е. Ю. Еремина. – Саранск : [б. и.], 2010. – 70 с.
4. Клинические особенности острых лекарственных гепатитов / А. И. Хазанов, С. В. Плюснин, А. П. Васильев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2009. – № 4. – С. 31–40.

5. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты / О. Н. Ткачева, А. Ю. Бевз, Е. А. Ушkalова, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 112—117.
6. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности: результаты первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных» / О. Н. Ткачева, А. Ю. Бевз, Е. А. Ушkalова, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 82—87.
7. Роль комплексной профилактики фетоплacentарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска / А. Э. Каспарова, И. И. Мордовина, Л. А. Сус [и др.] // Лечебный врач. — 2011. — № 11. — С. 8—12.
8. Рудакова Е. Б. Роль витаминно-минеральных комплексов в профилактике осложнений беременности / Е. Б. Рудакова, М. А. Пилипенко, О. М. Бурова // Лечебный врач. — 2008. — № 5. — С. 72—74.
9. Ушkalова Е. А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью / Е. А. Ушkalова, О. Н. Ткачева, Н. А. Чухарева // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 4—7.
10. Ушkalова Е. А. Профилактическое применение высоких доз витаминов С и Е у беременных женщин / Е. А. Ушkalова, О. Ю. Романова, Т. С. Илларионова // Врач. — 2011. — № 2. — С. 74—76.
11. Ушkalова Е. А. Лекарственные поражения печени / Е. А. Ушkalова // Врач. — 2007. — № 3. — С. 1—4.
12. Ушkalова Е. А. Лекарственные поражения печени и регуляторные решения / Е. А. Ушkalова, Э. А. Коровякова // Рос. мед. журн. — 2012. — № 1. — С. 18—23.
13. Фармакотерапия при тошноте и рвоте у беременных / Е. А. Ушkalова, О. Ю. Романова, Т. С. Илларионова // Врач. — 2011. — № 3. — С. 24—28.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.329/.33:330.59

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

О. В. Василькина, Е. Ю. Еремина

Освещены результаты анкетирования пациентов, имеющих жалобы на изжогу/регургитацию не реже 1 раза в неделю, с целью изучения особенностей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), занимая в последние годы лидирующие позиции среди всей патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стала одной из самых актуальных и изучаемых в современной гастроэнтэрологии. Согласно Монреальскому соглашению (2006) ГЭРБ — это состояние, развивающееся, когда рефлюкс с содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациент-

та симптомов и/или развитие осложнений [2, с. 10]. Основными симптомами заболевания являются изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия, дисфагия.

Актуальность выделения проблемы ГЭРБ определяется целым рядом обстоятельств. Во-первых, эпидемиологические исследования последних лет показали, что по частоте и распространенности ГЭРБ выходит на лидирующие позиции среди других

© Василькина О. В., Еремина Е. Ю., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1—2

гастроэнтерологических заболеваний. Изжога, являющаяся ведущим симптомом ГЭРБ, выявляется у 20–40 % населения развитых стран и в США, например, отмечается у 25 млн человек. Рефлюкс-эзофагит выявляется у 6–12 % пациентов, которым проводится эндоскопическое исследование, однако только 2 % больных лечатся по поводу ГЭРБ. В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения, по данным различных авторов, составляет 40–60 %, причем у 45–80 % больных обнаруживается эзофагит [3, с. 24]. Но возрастающий интерес научных и практикующих врачей всего мира к проблеме изучения ГЭРБ обусловлен не только ее количественным преобладанием в популяции гастроэнтерологических больных. Крайне важной остается проблема негативного влияния заболевания на качество их жизни [2, с. 3]. Как свидетельствуют специально проведенные исследования, больные ГЭРБ оценивают качество своей жизни даже ниже, чем пациенты с ишемической болезнью сердца. Особенно снижается качество жизни больных ГЭРБ с ночной симптоматикой [3, с. 65]. Необходимо помнить, что ГЭРБ опасна и возникновением ряда осложнений, таких как структуры пищевода и кровотечения из язв пищевода. Особую значимость эта патология приобрела в последние годы, когда на фоне роста заболеваемости adenокарциномой пищевода пристальное внимание было обращено на пищевод Барретта — предраковое состояние, развивающееся у больных ГЭРБ [1, с. 15]. Все перечисленное указывает на актуальность представленной проблемы и необходимость проведения исследований распространенности заболевания ГЭРБ, медико-статистического изучения качества жизни больных с целью выявления факторов, влияющих на возникновение и особенности течения заболевания.

Цель исследования — изучить особенности качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Материалы и методы исследования. С помощью опросника по качеству жизни SF-36 (русская версия), опросника по качеству жизни больных желудочно-кишечными заболеваниями GSRS, опросника САН (самочувствие, активность, настроение) было опрошено 65 больных в возрасте от 18 до 70 лет с жалобами на изжогу/регургитацию не реже 1 раза в неделю.

Среди пациентов преобладали мужчины — 52 %. Распределение респондентов по возрасту было следующим: молодой возраст (18–29 лет) — 49 %, зрелый возраст (30–44 года) — 26 %, средний возраст (45–

59 лет) — 20 %, пожилой возраст (60–70 лет) — 5 %.

Результаты анкетирования показали, что распространенность признаков ГЭРБ среди респондентов зависела от возраста. С возрастом увеличивалась частота таких симптомов, как ощущение кислоты в горле, боль в грудной клетке и дисфагия, достигая максимальных значений в группе респондентов старше 60 лет. Распространенность изжоги и регургитации достигала максимальных значений в возрастной группе от 45 до 59 лет, а затем снижалась.

Критериями качества жизни по опроснику SF-36 являются: ФА — физическая активность; РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; Б — боль; ОЗ — общее восприятие здоровья; ЖС — жизнедеятельность; СА — социальная активность; РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; ПЗ — психическое здоровье. Исследование выявило снижение показателей по всем шкалам в каждой группе обследованных пациентов.

Снижение физического функционирования в группе респондентов молодого возраста испытывали 16 % больных, зрелого — 31 %, а среднего и пожилого — 74 и 93 % соответственно. Снижение социального функционирования испытывали соответственно 9, 26, 68 и 82 % больных. Показатель боли оценивался по ответам на вопрос: «Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?». Особенно сильную боль испытывали пациенты группы пожилого возраста, в группах зрелого и среднего возраста в основном испытывали боль средней интенсивности.

Эмоциональные проблемы, приводящие к ограничению жизнедеятельности, испытывали 67 % всех опрошенных, из них 26 % — респонденты из группы зрелого возраста; 48 % — из группы среднего возраста; 74 % — респонденты пожилого возраста.

Согласно опроснику GSRS, интенсивность симптомов, выявленных у респондентов с признаками ГЭРБ, оценивалась следующим образом: «слегка» — не обращали внимания, если не напомнят; «средне» — беспокоит, но не мешает в повседневной жизни; «сильно» — иногда мешает в повседневной жизни; «очень сильно» — часто мешает в повседневной жизни. 86 % лиц молодого возраста не обращали внимания на симптомы, если не напомнят; 14 % ответили, что беспокоят, но не мешают повседневной жизни. 72 % лиц зрелого возраста испытывают симптомы «слегка», 28 % — «сильно». 45 % лиц среднего возраста симптомы беспокоят, но не

мешают повседневной жизни; 26 % симптомы иногда мешают в повседневной жизни; 29 % часто мешают. Лиц пожилого возраста симптомы беспокоят каждый день — часто мешают повседневной жизни.

Согласно опроснику САН уровень своего самочувствия считают низким 11 % лиц среднего возраста, 26 % — пожилого; средним — 75 % лиц молодого возраста, 52 % — зрелого, 74 % — среднего, 60 % — пожилого; высоким — соответственно 25, 48, 15 и 14 %.

Уровень своей активности как средний оценили 43 % пациентов молодого возраста, 54 % — зрелого, 74 % — среднего, 23 % — пожилого; как высокий — соответственно 57, 66, 26 и 14 %.

Уровень настроения низким считают лишь 16 % лиц среднего возраста, 18 % — пожилого; средним — 33 % лиц молодого возраста, 48 % — зрелого, 65 % — среднего, 74 % — пожилого возраста; высоким — соответственно 67, 52, 19 и 8 %.

Выводы

В исследовании преобладали молодые пациенты. Качество своей жизни ниже, чем другие опрошенные, оценивали больные среднего и пожилого возраста. Наиболее часто изжога и регургитация сильной интенсивности беспокоят лиц среднего и пожилого возраста. Они же считают низким уровень настроения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : пособие для врачей. — М. : [б. и.], 2010. — 19 с.
2. Динамика показателей качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сочетанной терапии / И. В. Маев, А. А. Самсонов, А. Н. Одинцова, А. В. Яшина // Рус. мед. журн. Гастроэнтерология. — 2010. — Т. 18, № 5. — С. 3—6.
3. Лазебник Л. Б. Диагностика и лечение патологии пищевода, желудка и желчевыводящих путей, связанной с нарушением моторной функции / Л. Б. Лазебник, Е. Ю. Еремина, А. А. Машарова. — Саранск : [б. и.], 2007. — 139 с.
4. Зверева С. И. Распространенность и особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в Республике Мордовия (по данным исследования МЭГРЕ) / С. И. Зверева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — № 9. — С. 9—14.

Поступила 07.12.2012.

УДК 612.332:616.33/.34

СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Л. С. Козлова, М. И. Литюшкина, О. А. Строкова

Представлены результаты исследования активности ферментов мембранныго этапа кишечного пищеварения у больных с заболеваниями органов пищеварения. Показано, что в период обострения язвенной болезни, хронического панкреатита отмечается их достоверное снижение, что обуславливает появление симптомов нарушенных кишечных функций, причем в период клинико-эндоскопической ремиссии полного восстановления гидролитической функции тонкой кишки не происходит.

Современное течение болезней органов пищеварения характеризуется многосистемностью [6; 19]. Невозможно длительное существование изолированных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта: патология одних органов единой функциональной системы воздействует на развитие патологии других органов [21].

Одной из наиболее важных проблем гастроэнтерологии являются язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и хронический панкреатит (ХП) [5; 7; 12; 15; 20]. Их значимость определяется большой распространностью заболеваний, ростом заболеваемости в большинстве регионов России, увеличением количества осложнений и связанных с ними операций [3; 7; 14; 16; 17; 18; 22; 23], а также фармакоэкономическими аспектами [8; 9].

Несмотря на доказанную роль *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни (ЯБ), она по-прежнему считается заболеванием целого организма, что предполагает системность реагирования на воздействие «причинных факторов» и спровоцированное ими язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 19]. У больных ЯБ недрко наблюдаются признаки расстройства многочисленных функций тонкой кишки в виде симптомов кишечной диспепсии, пищевых интолерантностей, трофических и иммунологических расстройств, гиповитаминозов, нарушений различных видов обмена, снижения массы тела и работоспособности [6; 11; 21]. Это обусловлено общностью этиопатогенетических факторов, тесной анатомофункциональной связью желудка и тонкой кишки, нейрогуморальной и гормональной регуляцией [4; 16]. В основе появления раз-

нообразных симптомов малабсции и малабсорбции лежат различные структурно-функциональные признаки поражения начальных отделов тонкой кишки [6]. Изменения функционального состояния тонкой кишки проявлялись нарушением соотношения гидролитических процессов в зоне мембранныго и полостного пищеварения, снижением активности мембраносвязанных и мембраноцитозольных ферментов, липолитической и общей амилолитической активности слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), нарушением регуляторных свойств ферментов, снижением содержания белка в СОТК и кишечной абсорбции [21].

Снижение белоксинтетических процессов в сочетании с определенной катаболической направленностью внутриклеточного метаболизма приводит к ослаблению регенераторной способности СОТК, что является одним из факторов, обуславливающих сочетанность поражения сопряженных органов пищеварения при язвенной болезни [6].

В этой связи оправдан интерес к состоянию тонкой кишки у больных ЯБ, которая обеспечивает не только переваривание и всасывание питательных веществ, выполняет барьерную, эндокринную, иммунную, гормональную и метаболическую функции, но и участвует в поддержании постоянства гомеостаза [13].

С целью изучения состояния кишечного пищеварения нами было проведено комплексное обследование 181 больного неосложненной ЯБДК в разные фазы заболевания согласно стандартам диагностики и лечения болезней органов пищеварения. Кроме того, исследовалась гидролитическая функция тонкой кишки у 75 больных с осложненным

© Козлова Л. С., Литюшкина М. И., Строкова О. А., 2013

течением ЯБ: кровотечение выявлено у 48 пациентов, из которых оперировано 17 человек; оперативные вмешательства по поводу перфорации выполнены у 27 пациентов. Спектр выполненных оперативных вмешательств был разнообразен. Использовали как паллиативные методы (ушивание язвы у 23 больных), так и радикальные (резекция желудка по Бильрот I, Бильрот II, различные виды vagotomии — у 21 пациента).

Гидролитическая функция тонкой кишки исследовалась на основании определения активности мембраносвязанных ферментов: мальтазы, щелочной фосфатазы, аминопептидазы М и мембраноцитозольной глицил-L-лейциндиептидазы, а также содержания белка в СОТК.

Анализ особенностей клинического течения ЯБ в fazu обострения выявил у 54,1 % больных, наряду с типичными признаками заболевания, симптомы, обусловленные расстройством пищеварительной и всасывательной функции тонкой кишки. Такие симптомы нарушенного пищеварения, как боли в окологупочной области, неустойчивый стул, периодическая диарея, метеоризм, урчание, переливание в животе, отмечались в 43,6 % случаев. Слабость, утомляемость, снижение массы тела в период обострения, не связанное с ограничением питания, разнообразные трофические расстройства, гиповитаминозы, а также изменения лабораторных и биохимических показателей, обусловленные нарушенным кишечным всасыванием, встречались в разнообразных сочетаниях у 34,8 % обследованных нами больных. По мере увеличения продолжительности заболевания не только изменялась частота основных проявлений болезни, но и возрастала частота симптомов, связанных с поражением тонкой кишки. В частности, результаты клинического обследования зафиксировали у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет симптомы малдигестии в 26,5 % случаев, а симптомы малабсорбции — в 25,5 %. При более продолжительном течении ЯБ частота симптомов нарушенного пищеварения и всасывания возрастала соответственно до 65,8 и 46,8 %. Выявление клинических симптомов нарушенных кишечных функций в период обострения заболевания у лиц разного пола, по результатам нашего исследования, была практически одинаковой. Однако у мужчин несколько чаще, чем у женщин, отмечались симптомы малдигестии, а у женщин — малабсорбции.

Большая распространенность в fazu обострения ЯБДК симптомов, которые не укладываются в рамки классической карти-

ны этого заболевания, представляется объяснимой исходя из результатов, полученных при исследовании мембранных этапа кишечного пищеварения. Согласно полученным данным, установлены значительные нарушения мембранных гидролитических процессов в fazu обострения язвенной болезни более чем у 90 % больных, что выразилось в снижении по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,01$) активности аминопептидазы М на 75,5 %, мальтазы — на 65,3, щелочной фосфатазы — на 61,9, глицил-L-лейциндиептидазы — на 52,8 % ($p < 0,01$).

Нарушения функциональной активности слизистой оболочки тонкой кишки встречались в период обострения язвенной болезни у больных независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов кишечных диспепсий. Однако более выраженное снижение ($p < 0,01$) гидролитических показателей относительно контроля, составившее в среднем 67,2 %, наблюдалось у пациентов, имевших клинические признаки нарушенных кишечных функций. Активность кишечных ферментов у пациентов, в клинической картине которых признаки малабсорбции и малдигестии не отмечались, превышала ($p > 0,05$) аналогичные значения у больных, имевших подобные признаки, в среднем на 22,5 %.

Анализ состояния гидролитической функции тонкой кишки в период обострения заболевания показал, что снижение ферментативной активности было в равной степени характерно как для пациентов с небольшой продолжительностью болезни, так и для больных с длительностью заболевания свыше 5 лет и составило в среднем соответственно 65,1 ($p < 0,01$) и 62,2 % ($p < 0,01$) по сравнению с контролем. Причем функциональные нарушения кишечного пищеварения у 88,2 % больных с длительностью язвенного анамнеза до 5 лет и у 92,9 % пациентов, имеющих более продолжительный срок болезни, характеризовались достоверным снижением активности как минимум трех кишечных ферментов.

Достижение ремиссии у больных ЯБДК сопровождалось повышением ($p < 0,05$) активности ферментов, реализующих мембранный гидролиз, на 49,6–65,9 % (в среднем на 58,5 %). Однако достоверное увеличение всех изучаемых показателей наблюдалось только у 44,7 % пациентов, а нормализация гидролитической функции — лишь у 11,3 % больных. В то же время у значительного числа пациентов заметного и достоверного улучшения функционального состояния тонкой кишки на фоне лечения не происходило, а в

22,0 % случаев отмечалась тенденция к еще большему снижению активности всех изучаемых кишечных ферментов. Функциональные признаки поражения начальных отделов тонкой кишки, вероятно, лежат в основе нетипичной энтеральной симптоматики, которая зафиксирована нами в период ремиссии язвенной болезни у 23,2 % больных.

У пациентов с осложненным течением заболевания после проведенного лечения в fazu клинико-эндоскопической ремиссии продолжалось дальнейшее снижение активности всех исследуемых ферментов. По сравнению с контрольными данными активность мальтазы оказалась ниже ($p < 0,01$) на 83 %, щелочной фосфатазы — на 72, аминопептидазы M — на 82, глицил-L-лейциндиептидазы — на 76 %.

Проведенное оперативное вмешательство по поводу осложнения ЯБ (кровотечение, перфорация) негативно сказалось на состоянии кишечного мембранныго пищеварения, о чем свидетельствует снижение ($p < 0,05$) ферментативной активности у оперированных пациентов по сравнению с неоперированными больными (в среднем на 27,5 %). После проведенного оперативного вмешательства по поводу осложнения ЯБ развиваются более выраженные нарушенияультраструктуры кишечных клеток, а следовательно, и пищеварительно-транспортных функций тонкой кишки.

Результаты исследования показали, что после ушивания язвенного дефекта гидролитическая активность тонкой кишки была несколько выше ($p > 0,05$), чем после радикальных операций (в среднем на 16 %). У больных с осложненным течением ЯБ после выполненных паллиативных операций наблюдалось снижение ($p < 0,05$) ферментативной активности по сравнению с контрольной группой в среднем на 49,5 %. После радикальных операций (резекция желудка, vagotomия, пиloroplastika) при сравнении с контрольной группой активность ферментов щеточной каймы оставалась ниже ($p < 0,01$) в среднем на 55,2 %.

С целью изучения гидролитической функции тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом было обследовано 106 человек. Из ферментов, участвующих в мембранным гидролизе нутриентов, у больных хроническим панкреатитом достоверно ($p < 0,05$) снижалась активность аминопептидазы M на 36,1 %, мальтазы — на 21,2 % и щелочной фосфатазы — на 24,7 %. Активность ферментов, осуществляющих мембрально-цитозольный кишечный гидролиз диептидов (глицилвалиндиептидаза, глициллейциндиептидаза и глицилфенилаланиндиептидаза), у

больных хроническим панкреатитом изменялась в меньшей степени. Из трех диептидов достоверно сниженной ($p < 0,05$) оказалась лишь глициллейциндиептидазная активность. Нарушение мембранных гидролитических процессов сочеталось со снижением содержания белка в гомогенате СОТК на 54,5 % ($p < 0,001$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что патологические изменения в тонкой кишке развиваются в период обострения ЯБ и ХП параллельно патологии в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы независимо от длительности заболевания, пола, особенностей клиники и являются результатом системного реагирования органов пищеварения на воздействие патогенных факторов и поражение гастродуodenальной области [6; 15; 19]. Угнетение активности кишечного пищеварения обусловлено нарушениями регуляторных систем разного уровня, наличием дуоденита и моторно-эвакуаторных расстройств желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушением гомеостазирования кишечного химуса, а также патоморфологическими изменениями СОТК [2; 4; 17]. Это является основой для нарушения синтеза АТФ, белка, фосфолипидов, окисления метаболитов, приводит к нарушению ферментсинтетической функции энтероцитов и изменению интенсивности транспортных процессов [19].

Наличие клинико-функциональных признаков поражения тонкой кишки в fazu ремиссии опосредовано отсутствием полного восстановления структуры кишечного эпителия и гормональным дисбалансом [10]. Сохранение очаговых дистрофических и дисрегенаторных изменений энтероцитов в fazu ремиссии обуславливает снижение их ферментсинтетической функции и, как следствие, наличие клинических симптомов кишечной диспепсии. Комплекс тонкокишечных расстройств у ЯБ в свою очередь сопровождается угнетением секреторной функции желудка и поджелудочной железы, застоем желчи, изменением функции печени, нарушениями обмена и аутоинтоксикаций с развитием дистрофических изменений во многих органах, поражением эндокринных органов и другими клиническими проявлениями, обусловленными нарушением всасывания [6]. Это является основой для латентного и рецидивирующего течения функциональной недостаточности тонкой кишки, что увеличивает возможность полиорганной недостаточности, приводит к изменению клинических симптомов заболевания, ухудшению эффективности лечения, удлинению сроков рубцевания язвен-

ных дефектов, прогрессированию болезни и состояний, что создает своеобразный «порочный круг» [5; 6; 19; 20; 24].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аруин Л. И. *Helicobacter pylori* : Каким образом один возбудитель вызывает разные болезни / Л. И. Аруин // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 1. — С. 36–41.
2. Васильев Ю. В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина / Ю. В. Васильев. — М. : Дубль Фрейг, 2002. — 93 с.
3. Васильев Ю. В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и возможности альтернативной медикаментозной терапии / Ю. В. Васильев // Consilium Medicum (приложение). — 2003. — № 1. — С. 7–10.
4. Вахрушев Я. М. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки / Я. М. Вахрушев, Е. В. Никишина // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1998. — № 3. — С. 22–29.
5. Григорьев П. Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. — СПб. : СОТИС, 1997. — 515 с.
6. Еремина Е. Ю. Системные проявления болезней органов пищеварения / Е. Ю. Еремина, Е. И. Ткаченко. — Саранск : [б. и.], 2003. — 200 с.
7. Еремина Е. Ю. Язвенная болезнь / Е. Ю. Еремина, Е. И. Ткаченко. — Саранск : [б. и.], 2006. — 106 с.
8. Карпов О. И. Фармакоэкономика язвенной болезни: взгляд из Санкт-Петербурга / О. И. Карпов // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 3. — С. 13–16.
9. Клинико-фармакоэкономическое обоснование модификации схем эрадикационной терапии Helicobacter pylori-ассоциированных заболеваний / В. Б. Гриневич, Б. Х. Самедов, Ю. П. Успенский, И. В. Губонина // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 3. — С. 32–34.
10. Кравцова Т. Ю. Механизмы дисрегуляции при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Т. Ю. Кравцова // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2000. — № 1. — С. 35–40.
11. Лесогор В. М. Нарушение функции тонкой кишки при последствиях ваготомии, резекции тонкой кишки, езоноилеошунтирование и их значение для медико-социальной экспертизы : дис. ... д-ра мед. наук / В. М. Лесогор. — СПб., 1999. — 264 с.
12. Минушкин О. Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом / О. Н. Минушкин // Рус. мед. журн. — 2011. — № 17. — С. 1052–1057.
13. Нутрицевтики и пробиотики в лечении синдрома кишечной недостаточности и нормализации микробиоценоза кишечника / Т. С. Попова, Л. У. Шрамко, А. Ф. Порядков [и др.] // Клин. медицина. — 2001. — Т. 4. — С. 4–8.
14. Охлобыстин А. В. Применение пищеварительных ферментов при заболеваниях поджелудочной железы / А. В. Охлобыстин, Е. А. Каленская // Рус. мед. журн. — 2012. — Т. 12, № 5. — С. 615–621.
15. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2011. — № 7. — С. 122–129.
16. Руководство по гастроэнтерологии : в 3 т. Т. 1 : Болезни пищевода и желудка / Ф. И. Комаров, А. Л. Гребенев, А. А. Шептулин [и др.]. — М. : Медицина, 1995. — 672 с.
17. Селезнева Э. Я. Кислотообразующая функция желудка и характер рефлюксных нарушений у больных с сочетанием желчнокаменной болезни с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Э. Я. Селезнева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2002. — № 4. — С. 34–37.
18. Терапия кислотозависимых заболеваний. Первое Московское соглашение / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Я. Григорьев [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 4. — С. 3–18.
19. Ткаченко Е. И. Некоторые комментарии к современному состоянию проблемы язвенной болезни / Е. И. Ткаченко, Е. Ю. Еремина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2002. — № 1. — С. 2–5.
20. Функциональная недостаточность поджелудочной железы и ее коррекция в зависимости от стадии хронического панкреатита / Л. В. Виноградова, И. Е. Трубицына, А. В. Губина, Б. З. Чижкова // Рус. мед. журн. — 2010. — № 13. — С. 837–840.
21. Фурс Л. Н. Сочетанные поражения внутренних органов при язвенной болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. Н. Фурс. — Минск, 1995. — 31 с.

22. Чернин В. В. Язвенная болезнь / В. В. Чернин. — Тверь : РИЦТГМА, 2000. — 287 с.
23. Язвенная болезнь / О. Н. Минушкин, И. В. Зверков, Г. А. Елизаветина, Л. В. Масловский. — М. : Медицина, 1995. — 152 с.
24. Overgrowth and Translocation of Escherichia Coli from Intestine during Prolonged Enteral Feeding in Rats / S. Kayama, M. Mitsuyama, N. Sato, K. Hata Keyama // J. Gastroenterology. — 2000. — Vol. 35. — P. 15–18.

Поступила 07.12.2012.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.321-002:616-085

НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ АНГИНЫ СТРЕПТОКОККОВОЙ ЭТИОЛОГИИ

И. Э. Кравченко

На основании проведенных исследований представлены новые аспекты патогенеза стрептококковой ангины — формирование нестабильности генома соматических клеток, обусловленное действием возбудителя заболевания *Streptococcus pyogenes* и развитием дисбаланса в оксидантно-антиоксидантной, иммунной системах во взаимосвязи с активностью ферментных систем биотрансформации, осуществляющих метаболизм лекарственных препаратов. С целью фармакологической защиты генома рекомендовано применение ксимедона в комплексной терапии больных ангиной.

Заболевания, вызванные стрептококком группы А (СГА), широко распространены во всем мире, а ангина среди стрептококков по частоте регистрации занимает первое место [12]. Формирование рецидивирующего течения и развитие метатонзиллярных осложнений, несмотря на проводимую этиотропную терапию, позволяет предполагать наличие еще не изученных патогенетических механизмов в инфекционном процессе при стрептококковой ангине.

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о возможности инфекционных агентов вызывать поражения ядерных структур клеток и приводить к формированию феномена нестабильности генома (НГ), который проявляется различными нарушениями генетического аппарата соматических клеток и индуцируется многими экзо- и эндогенными факторами [1; 5; 16; 17; 18]. Предполагается, что в формировании НГ участвуют несколько механизмов, два из них наиболее значимы: во-первых, повышение интенсивности процессов мутагенеза в клетках организма, во-вторых, снижение эффективной работы геномпротекторных систем [9; 13].

Цель исследования — обоснование клинико-патогенетических механизмов развития патологических процессов при ангине, обу-

словленной *Streptococcus pyogenes*, на уровне дестабилизации клеточного генома.

Материалы и методы. Обследованы 330 больных ангиной (55,8 % женщин и 46,7 % мужчин) в возрасте от 17 до 57 лет ($24,17 \pm 0,6$ года). Причиной заболевания у всех пациентов явился *S. pyogenes*. Первичная форма ангины установлена у 166 (50,3 %), рецидивирующая — у 164 (49,7 %) человек. Лакунарная ангина диагностирована у 279 (84,5 %), фибринозно-некротическая — у 51 (15,5 %) пациента. Контрольную группу составили 140 здоровых лиц. Обследование проводилось в острый период заболевания (2–4-й дни болезни), в период ранней (7–10-й дни) и поздней реконвалесценции (через 1 и 3 месяца от начала заболевания).

Цитогенетические исследования проводили с использованием 2 методов: регистрации количества эритроцитов с микрояздрами (ЭМ) и лимфоцитов с aberrациями хромосом (АХ) в периферической крови [8; 10]. Исследование состояния оксидантно-антиоксидантной системы включало определение первичных (гидроперекиси — ГП) и вторичных (малоновый диальдегид — МДА) продуктов липопероксидации по методу В. П. Гаврилова [2]. Антиоксидантную емкость плазмы крови определяли методом кулонометрического титрования с помощью

© Кравченко И. Э., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1–2

электротрансформированного брома [11]. Проведены комплексные иммунологические исследования, включающие определение популяций и субпопуляций лимфоцитов, показателей опсонофагоцитарной системы [7]. Исследование активности ферментных систем биотрансформации осуществлялось путем определения фенотипов ацетилирования [3]. Изучена токсигенность 28 культур *S. ryogenes*, выделенных от больных ангиной, методом ПЦР-амплификации [6]. В эксперименте *in vivo* (на растениях *Crepis capillaries* (скерда) и белых беспородных мышах) оценена мутагенная активность *S. ryogenes*. При обработке данных биологических объектов живой культурой *S. ryogenes* в различных концентрациях проводили регистрацию перестроек хромосом в клетках меристемы семян *Crepis capillaries* [15] и учет эритроцитов с микроядрами в периферической крови мышей [10].

Результаты исследования. У больных стрептококковой ангиной в острый период заболевания зарегистрировано достоверное повышение уровня эритроцитов с микроядрами ($0,19 \pm 0,01\%$, $p < 0,001$) и лимфоцитов с аберрациями хромосом ($5,22 \pm 0,63\%$, $p < 0,001$) в периферической крови по сравнению с показателями у здоровых лиц ($0,11 \pm 0,01$ и $2,0 \pm 0,57\%$ соответственно). В период ранней реконвалесценции происходит дальнейшее нарастание числа ЭМ ($0,23 \pm 0,03\%$, $p < 0,001$) и лимфоцитов с АХ ($6,11 \pm 0,53\%$, $p < 0,05$). При первичной ангине нормализация уровня ЭМ происходит через месяц от начала заболевания, при рецидивирующем течении — только через 3 месяца. Количество лимфоцитов с АХ через месяц от начала заболевания снижается, но остается в 2,5 раза выше, чем у здоровых лиц ($5,11 \pm 0,57\%$, $p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о нестабильности генома соматических клеток у больных стрептококковой ангиной как в острый период, так и в периоды реконвалесценции [8].

Исследовали факторы, влияющие на интенсивность мутагенеза при развитии инфекционного процесса: действие стрептококка и его токсинов, а также состояние восприимчивого организма.

Изучение токсигенности культур *S. ryogenes*, выделенных от больных ангиной, основывалось на определении суперантител (спе A, спе B, спе C, спе F), являющихся пирогенными экзотоксинами. У 100 % культур *S. ryogenes* обнаружен суперантиген спе B, который ингибирует клеточные и гуморальные факторы иммунной защиты организма и оказывает деструктивное действие на цито-

плазматическую мембрану эпителия. Также во всех культурах определен суперантител спе F, обладающий митогенными свойствами и повышающий проницаемость сосудистой стенки. Стрептококковый пирогенный экзотоксин A был выделен от больного с тяжелым течением заболевания. Суперантител спе C достоверно чаще выявлялся в культурах, выделенных от больных повторной ангиной (в 77 % случаев). Возможно, он способствует персистенции возбудителя в организме.

В эксперименте на мышах и растениях *Crepis capillaries* с использованием цитогенетических методов оценена мутагенная активность *S. ryogenes* [6]. Так, обработка семян скерды живой культурой *S. ryogenes* в концентрации 1 млн КОЕ/мл приводила к достоверному увеличению количества клеток аберрациями хромосом ($3,97 \pm 0,74\%$, контроль — $0,85 \pm 0,35\%$, $p < 0,001$). Зарегистрировано увеличение уровня эритроцитов с микроядрами в периферической крови мышей при внутрибрюшинном введении им живой культуры *S. ryogenes* на 3–5-й дни эксперимента ($0,98 \pm 0,02\%$, контроль — $0,37 \pm 0,01\%$, $p < 0,01$) с последующим снижением до показателей контрольной группы на 7–16-й дни.

У больных стрептококковой ангиной в острый период, период ранней реконвалесценции и через 1 месяц от начала заболевания отмечено достоверное повышение количества гидроперекисей ($23,15 \pm 0,31$, $24,39 \pm 0,35$ и $13,91 \pm 0,32$ отн. ед./мл соответственно, $p < 0,001$), малонового диальдегида ($6,35 \pm 0,35$, $5,79 \pm 0,55$ и $4,21 \pm 0,57$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,01$) по сравнению с группой здоровых лиц ($7,0 \pm 0,27$ отн. ед./мл и $2,0 \pm 0,14$ мкмоль/л соответственно). Известно, что продукты ПОЛ обладают мутагенной активностью и способны индуцировать цитогенетические нарушения [4]. Установлено достоверное снижение антиоксидантной емкости сыворотки крови в острый период заболевания ($12,99 \pm 0,24$ кКл/л, здоровые — $25,00 \pm 0,11$ кКл/л, $p < 0,001$) и сохранение достоверно низких значений в период ранней и поздней реконвалесценции ($17,43 \pm 0,51$ и $19,41 \pm 0,42$ кКл/л соответственно, $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении активности антиоксидантной системы, являющейся геномпротекторной системой клетки.

Проведенные иммунологические исследования показали, что в острую fazу заболевания у больных рецидивирующей ангиной наблюдается умеренное угнетение клеточных факторов иммунитета, выражющееся в дос-

товорном уменьшении общего количества лимфоцитов ($21,54 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$), CD3+ ($68,63 \pm 2,08\%$, $p < 0,01$), CD4+ ($37,78 \pm 1,22\%$, $p < 0,05$) клеток. В то же время повышенено количество лимфоцитов с маркерами активации — HLA-DR+ ($17,3 \pm 3,1\%$, $p < 0,05$) и CD25+ ($13,38 \pm 2,55\%$, $p < 0,05$) с сохранением достоверно высоких значений данных субпопуляций лимфоцитов в периоды реконвалесценции, что свидетельствовало о продолжающейся антигенной стимуляции. Опсонофагоцитарное звено иммунитета в первый период заболевания характеризовалось повышением функционально-метаболической активности нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте ($21,43 \pm 9,61\%$, $p < 0,001$), фагоцитарной активности нейтрофилов ($80,3 \pm 2,98\%$, $p < 0,05$) и ЦИК ($0,059 \pm 0,005$, $p < 0,001$). В периоды реконвалесценции сохранялись достоверные отличия этих показателей от их уровня у здоровых лиц. Цитогенетические изменения у больных ангиной коррелировали с дисбалансом в оксидантно-антиоксидантной и иммунной системах. Выявлены прямые корреляционные связи с высокой степенью достоверности между ЭМ и МДА ($r = 0,45$, $p < 0,01$) и обратные корреляционные связи между ЭМ и АОЕ ($r = -0,55$, $p < 0,05$). Установлено наличие обратных корреляционных связей между уровнем ЭМ и CD4+ ($r = -0,42$, $p < 0,05$) и прямых корреляционных связей с высокой достоверностью между ЭМ и HLA-DR ($r = 0,71$, $p < 0,001$), а также между ЭМ и сп НСТ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии оксидантно-антиоксидантного потенциала и иммунного ответа организма на состояние генома соматических клеток.

Исследовано состояние ферментной системы ацетилирования, осуществляющей метаболизм лекарственных средств в организме. У пациентов с первичной и лакунарной ангиной регистрировался преимущественно быстрый фенотип ацетилирования (ФА) (у 57,1 и 62,3 % пациентов). При рецидивирующей и фибринозно-некротической формах ангины преобладал медленный ФА (62,7 и 58,3 % случаев). Выявлены слабые корреляционные связи между цитогенетическими показателями и быстрым ФА. В то же время установлены обратные средней степени достоверные корреляционные связи между ЭМ и медленный ФА ($r = -0,72$, $p < 0,01$), что свидетельствует о взаимосвязи цитогенетических нарушений и скорости течения метаболических процессов ацетилирования.

Цитогенетические изменения, а также дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной и иммунной системах были наиболее выраже-

ны у больных фибринозно-некротической ангиной и у пациентов с рецидивирующими течением заболевания, у которых установлен медленный фенотип ацетилирования.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило выявить новые аспекты в развитии ангины стрептококковой этиологии. Установлено наличие при ангине ранее неизвестного патогенетического звена — нестабильности генома соматических клеток, который можно рассматривать как типовой патологический процесс.

Рассмотрены и представлены возможные механизмы формирования нестабильности генома при ангине (рисунок):

- действие возбудителя заболевания *S. pyogenes* и состояние иммунной системы восприимчивого организма;

- активация оксидантных процессов с повышением образования продуктов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантных систем, нейтрализующих эти процессы;

- действие лекарственных препаратов и особенности функционирования систем биотрансформации, осуществляющих их метabolizm.

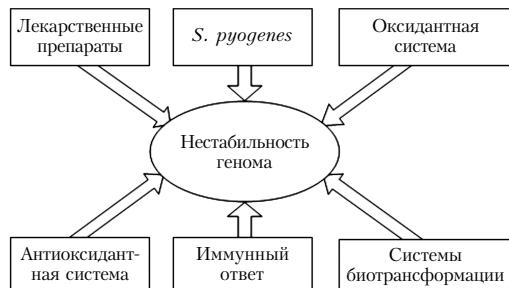


Рис. Механизмы формирования нестабильности генома при ангине, обусловленной *S. pyogenes*

Результирующей данных альтернативных процессов является развитие нестабильности генетического аппарата соматических клеток. Дестабилизация генома приводит к нарушению экспрессии генов, в итоге провоцирующему нарушения метаболизма в различных звеньях, что представляет потенциальную опасность в плане прогрессирования последующих мутагенных процессов [13; 14].

Выводы. Дисбаланс в оксидантно-антиоксидантной и иммунной системах при участии систем биотрансформации определяет степень нестабильности генома и является связующим звеном в патогенезе стрептокок-

ковой ангиной. *S. pyogenes*, обладая токсигенной и мутагенной активностью, способен индуцировать цитогенетические нарушения в соматических клетках.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акифьев А. П. Мутагенез и генетический гомеостаз у высших организмов / А. П. Акифьев, Г. А. Худолий // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 1993. — № 1. — С. 3—9.
2. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекиси липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33—35.
3. Гармонов С. Ю. Аналитические методы исследования генетического полиморфизма организма человека / С. Ю. Гармонов, М. И. Евгеньев, И. Е. Зыкова // Вопр. биол. и фармацевт. химии. — 2004. — № 1. — С. 3—20.
4. Дубинина Л. Г. Структурные мутации в опытах с *Crepis capillaries* / Л. Г. Дубинина. — М. : Наука, 1978. — 188 с.
5. Ильинских И. Н. Инфекционная кариопатология / И. Н. Ильинских, В. В. Новицкий, Е. Н. Ильинских. — Томск : Изд-во. Том. ун-та, 2005. — 168 с.
6. Кравченко И. Э. Генетическая характеристика токсигенности культур стрептококков группы А, выделенных от больных ангиной / И. Э. Кравченко, Н. Ф. Дмитриева, А. С. Ещина // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2009. — № 1. — С. 76—78.
7. Кравченко И. Э. Диагностическое и прогностическое значение клинико-иммунологических показателей при ангине и коррекция выявленных нарушений / И. Э. Кравченко, В. Х. Фазылов // Вестн. гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова. — 2005. — № 3. — С. 134—140.
8. Кравченко И. Э. Нестабильность генома у больных ангиной и возможности фармакологической коррекции ксимедоном / И. Э. Кравченко, Р. Г. Зарипова, В. Х. Фазылов // Казан. мед. журн. — 2006. — Т. 87, № 4. — С. 257—261.
9. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляционная патология : рук. для врачей и биологов / Г. Н. Крыжановский. — М. : Медицина, 2002. — 632 с.
10. Методические рекомендации МР. Оценка мутагенной активности факторов окружающей среды в клетках разных органов млекопитающих микроядерным методом. — М., 2001. — 22 с.
11. Погорельцев В. И. Применение метода гальваностатической кулонометрии в клинической диагностике антиоксидантного статуса организма человека / В. И. Погорельцев, Г. К. Зиятдинова, Г. К. Будников. — Казань : КГМУ, 2004. — 53 с.
12. Покровский В. И. Стрептококки и стрептококкозы / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Л. А. Ряпис. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 544 с.
13. Семенов В. В. Нестабильность генома при патологических состояниях не наследственного генеза / В. В. Семенов, Е. С. Кошпаева, В. И. Погорельцев // Естествознание и гуманизм. Современный мир, природа и человек : сборник. — Томск, 2007. — Т. 4, № 2. — С. 87—88.
14. Середенин С. Б. Фармакологическая защита генома / С. Б. Середенин, А. Д. Дурнев. — М. : ВИНИТИ, 1992. — 280 с.
15. Evans M. D. Oxidative Damage to Nucleic Acids / M. D. Evans, M. S. Cooke. — N. Y., 2007. — 228 р.
16. Манна Г. К. Bacterial Induced Bone-marrow Chromosome Aberrations in Mice and Their Repair / G. K. Manna, C. Samar // Symp. Struct. Funct. Aspects Chromosomes. — Bombay, 1975. — Vol. 1. — P. 19.
17. Rosin M. P. Inflammation, Chromosomal Instability, and Cancer: the Schistosomiasis Model / M. P. Rosin, W. A. Anwar, A. Ward // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54, № 7. — P. 1929—1933.
18. Weitzman M. D. Genomes in Conflict: Maintaining Genome Integrity during Virus Infection / M. D. Weitzman, C. E. Lilley, M. S. Chaurushiya // Annu. Rev. Microbiol. — 2010. — Vol. 64. — P. 61—81.

Поступила 07.12.2012.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ МОРДОВИЯ

**Н. П. Амплеева, Е. Н. Алферина, Р. З. Альмяшева,
Ю. Г. Ускова**

Статья посвящена исследованиям, касающимся клинических и эпидемиологических аспектов ВИЧ-инфекции в Республике Мордовия. Проанализирована структура оппортунистических инфекций. В работе представлены основные эпидемиологические проявления заболевания.

ВИЧ-инфекция является одной из опаснейших инфекционных болезней человека. Это медленно текущее заболевание, при котором развивается тяжелый иммунодефицит, приводящий к возникновению различного рода оппортунистических заболеваний. Гибель больного практически неизбежна спустя 10–11 лет после заражения. На прогноз течения заболевания влияют длительность периода от момента заражения до установления диагноза, своевременное проведение противовирусной терапии, ранняя диагностика вторичных заболеваний и их лечение [3, с. 4].

В Республике Мордовия ВИЧ-инфекция регистрируется с 1996 г. По состоянию на 01.01.2013 г. в республике выявлено 1 150 больных ВИЧ-инфекцией (62,8 % мужчин и 37,2 % женщины), из них 997 жителей республики (86,6 %).

В УФСИН РФ по РМ находится 973 ВИЧ-инфицированных, в том числе 604 мужчины и 369 женщин, из них лишь 52 человека являются жителями республики. В проведении антиретровирусной терапии (АРВТ) нуждаются 254 осужденных, получают лечение 226 (89,0 %).

Показатель распространенности заболевания в РМ составляет 135,8 случая на 100 тыс. населения, в том числе среди жителей республики – 117,6 случая. На диспансерном учете в ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» состоят 772 человека, в том числе мужчин – 401, женщин – 371 (из них беременных 7), подростков – 2. Под наблюдением специалистов центра находятся 50 детей, рожденных ВИЧ-позитивными материами, с

диагнозом ВИЧ-инфекция – 9 детей и подростков. Среди лиц, состоящих на учете, все нуждающиеся (184 пациента) получают антиретровирусную терапию.

В 2012 году умерло 28 ВИЧ-инфицированных. Среди причин смерти установлены: сердечно-сосудистая недостаточность – 3 случая, печеночно-почечная недостаточность – 3, хронический алкоголизм, обморожение – 1, ножевое ранение – 1, двусторонняя пневмония, сепсис – 1, онкологические заболевания – 2, туберкулез – 1, несчастный случай – 2, цирроз печени – 1, опийная наркомания – 1, полиорганская недостаточность – 1, в 2 случаях причина смерти неизвестна, от прогрессирования ВИЧ-инфекции (стадия СПИДа) умерло 9 человек, в том числе диссеминированный туберкулез легких выявлен в 4 случаях, острый менингоэнцефалит – в 2, цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония и саркома Капоши – по 1 случаю.

Этиология развивающихся оппортунистических инфекций при данном заболевании может быть самой различной и во многом определяется бытовыми, климатическими и природными условиями, в которых проживает большой человек. Это связано с неодинаковой распространенностью условно-патогенных возбудителей и эпидемиологическими условиями, влияющими на их распространение в различных странах [1].

Нами были изучены особенности структуры, клинического течения оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции. Проанализированы истории болезни 460 пациентов, находившихся на лечении в ГУЗ «РИКБ» г. Саранска с 1998 по 2010 г. Мужчины составили 65 % от числа госпитализирован-

© Амплеева Н. П., Алферина Е. Н., Альмяшева Р. З.,
Ускова Ю. Г., 2013

ВЕСТНИК Мордовского университета | 2013 | № 1–2

ных. Возраст пациентов в 42 % случаев 21–30 лет. У большинства больных была диагностирована стадия вторичных заболеваний (IVA – 28,3 %; IVB – 29,0 %; IVB – 27,6 %).

В нашем исследовании различные варианты кандидозного поражения наблюдались у 34 % госпитализированных больных. В 92,8 % случаев был выявлен орофарингеальный кандидоз, в 2,9 – кандидозный вульвовагинит, в 2,2 – эзофагит, в 0,7 – отит и в 1,5 % наблюдений – кандидоз кожных покровов.

При орофарингеальном кандидозе локальные жалобы выявлялись редко: 4 человека отмечали боль в горле, 5 – трудности при открывании рта, 2 – затрудненное глотание. При псевдомембранным варианте обнаруживались творожистые налеты различной распространенности. Афтозный стоматит проявлялся единичными или множественными афтами овальной или округлой формы на слизистых оболочках ротовой полости с серовато-желтым налетом в центре. Ангулярный хейлит наблюдался в основном вместе с псевдомембранным кандидозом. Кандидозный эзофагит клинически проявлялся жжением по ходу пищевода, затрудненным прохождением пищи. Кандидоз кожных покровов протекал с преимущественным поражением кожи подошв и ладоней, межпальцевых складок и сопровождался выраженным зудом (наблюдался преимущественно у больных с IV стадией заболевания). Кандидозный вульвовагинит встречался с одинаковой частотой на различных стадиях болезни. Субъективно больных беспокоили выделения творожистого характера, жжение и зуд.

Спектр легочной патологии составили туберкулез (15,1 %), пневмонии (7,3 %), бронхиты (7,0 %), реже диагностировались осумкованный плеврит, гидроторакс, острый гангренозный абсцесс легкого (по 0,3 %).

Пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией встречались в стадию вторичных заболеваний: 42,9 % – в IVB, 32,1 % – в IVB и 25,0 % – в IVA стадию. Одностороннее поражение легких отмечалось в 67,9 % случаев, двустороннее – в 32,1 %. У 60,0 % больных была диагностирована нижнедолевая пневмония, также выявлялось сегментарное (24,0 %) и субтотальное поражение легких (16,6 %). В 10,7 % наблюдений пневмонии осложнялись выпотным плевритом. В 0,5 % случаев (в стадию IVB и IVB) наблюдалась двусторонняя абсцедирующая пневмония тяжелого затяжного течения с прорывом в плевральную полость и развитием пиопневмоторакса. Обострение хронического брон-

хита диагностировано в различные стадии заболевания: ПБ, ПВ (по 7,4 % случаев), IVA (15,0 %), IVB (58,3 %), IVB (11,9 %).

При бактериологическом исследовании мокроты у больных бронхитами и пневмониями наиболее часто выявлялись дрожжеподобные грибы рода *Candida* (32,0 и 45,4 % соответственно) и *Str. viridans* (26,9 и 15,5 %).

При туберкулезной инфекции преобладали поражения легких инфильтративного характера (35,1 %). Однако с прогрессированием иммунодефицита отмечалась тенденция к увеличению случаев диссеминации туберкулезного процесса. Во всех случаях туберкулез развился на фоне ВИЧ-инфекции и был диагностирован у всех больных в IV стадию, мужчины при этом составили 75 %. На стадии IVA в 5,5 % случаев отмечался инфильтративный, в 1,8 % – диссеминированный туберкулез, в 5,5 % – туберкулема легкого. На стадии IVB в 7,3 % случаев диагностировался инфильтративный, в 3,5 % – очаговый, в 10,9 % – диссеминированный туберкулез, в 3,5 % – туберкулема, в 1,8 % наблюдений – первичный туберкулезный комплекс. На стадии IVB у 26,2 % больных был выявлен инфильтративный, у 3,6 % – очаговый, у 18,2 % – диссеминированный туберкулез, у 1,8 % – туберкулезный менингоэнцефалит. У пациентов данной группы в 3,5 % случаев диагностировались казеозная пневмония и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. На стадии V в 1,8 % наблюдений выявлялись диссеминированный туберкулез и туберкулезный менингоэнцефалит.

В результате проведенного исследования были выявлены различные поражения кожи и слизистых оболочек при ВИЧ-инфекции: герпетическая инфекция (9,2 %), пиодермия (4,2 %), себорейный дерматит (1,8 %).

У 25,0 % больных была выявлена персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ), у 22,3 % обнаружено увеличение различных групп лимфоузлов. При развитии ПГЛ особенно часто диагностировалось увеличение подмышечных и переднешейных групп лимфоузлов. Лимфоузлы от 1 до 3 см в диаметре были безболезненны при пальпации, подвижные. По мере прогрессирования заболевания ПГЛ диагностировалась реже. Имеются наблюдения, которые свидетельствуют о том, что уменьшение ранее увеличенных лимфатических узлов может быть признаком быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции [2, с. 58].

Онкологическая патология выявлена у 3,0 % госпитализированных с ВИЧ-инфекцией. У 46,2 % пациентов этой группы диагностирован рак шейки матки (ПБ степени –

16,7 %; IVB — 83,3 %), при этом у всех больных в IVB стадию отмечались метастазы в правое легкое и в 20,8 % случаев на фоне метастазов развилась пневмония. В IVA стадию у 8,3 % больных была выявлена лимфома с локализацией в области шеи. В 30,8 % наблюдений диагностировано объемное образование головного мозга (IVB стадия — 75,0 %; IVB — 25,0 %), этиологию поражения уточнить не удалось. У 8,3 % пациентов с V стадией болезни диагностированы саркома бедренной кости и диссеминированная саркома Капоши с многочисленными очагами на коже и слизистых.

У 23,0 % больных обнаружены различные поражения со стороны центральной и периферической нервной системы. Наиболее часто выявлялись энцефалопатия (74,7 %, в том числе ВИЧ-энцефалопатия — 21,0 %), полинейропатия (12,0 %) и астеноневротический синдром (19,7 %).

Заболевания, передаваемые половым путем (ЗПП), и ВИЧ-инфекция тесно переплетены друг с другом как в поведенческом, так и в биологическом аспекте, поскольку эти заболевания взаимно повышают передачу ВИЧ и возбудителей ЗПП. У 6,0 % пациентов (2,2 % — IVA; 1,7 % — IVB; 1,98 % — IVB стадия) выявлялись суммарные антитела класса G к *Tr. pallidum* (методом ИФА), клиническая симптоматика на момент обследования отсутствовала. У двух больных (0,5 %) (IVA и IVB стадии) был выявлен вторичный рецидивный сифилис. У одного пациента диагностированы зудящие высыпания на половых органах, в подмышечной области, на стопах, изъязвление языка, трещины на губах и в углах рта, выпадение волос, у второго — язвочки на половых органах, выпадение волос, твердый шанкр, полиаденит. Из других болезней, передающихся половым путем, у пациентов с ВИЧ-инфекцией в анамнезе были выявлены гонорея (у 1,0 % больных со IIБ и IVB стадией) и трихомониаз (у 0,5 % больных со IIБ и IVB стадией).

В 74,5 % случаев выявлены вирусные гепатиты. Преобладал хронический вирусный

гепатит С (67,7 %), который в основном протекал в бежелтушной форме и в 3,5 раза чаще отмечался у мужчин. В 16,9 % случаев у больных данной группы развился цирроз печени.

Исследование показало, что около четверти больных нуждались в стационарном лечении по причине соматических заболеваний: пиелонефрита (4,2 %), холецистопанкреатита (5,9 %), невирусного гепатита (0,7 %), гастрита (2,3 %), инфекционного эндокардита (1,0 %), перикардита (0,7 %), инфекционно-токсического миокардита (0,3 %), гайморита (1,5 %), отита (1,5 %), вторичной миокардиодистрофии (5,2 %), анемии (4,0 %). В 3,2 % случаев был выявлен тромбофлебит с локализацией на нижних конечностях как результат внутривенных инъекций, проведенных самими пациентами (из них 7,7 % — пациенты с IVA стадией; 69,2 % — IVB; 23,1 % — IVB). У 23,1 % больных с тромбофлебитами отмечались осложнения — флегмона, абсцесс, трофические язвы (по 7,7 %).

Вы воды

1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РМ остается напряженной. Среди больных преобладают мужчины. Расчет число детей, рожденных ВИЧ-позитивными матерями.

2. В структуре оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции ведущие позиции занимают кандидоз, туберкулез, вирусные гепатиты.

3. Ранним клиническим проявлением ВИЧ-инфекции является кандидоз различной локализации. Выявлена тенденция к увеличению числа случаев туберкулеза, при развитии которого преобладают инфильтративные формы, с прогрессированием иммунодефицита наблюдается увеличение случаев диссеминации процесса. Из вирусных заболеваний преобладают хронический вирусный гепатит С и герпетическая инфекция.

4. Онкологическая патология чаще выявляется у женщин. При этом практически во всех случаях диагностирован рак шейки матки (IV ст.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Веревщиков В. К. Клиническая характеристика терминальной стадии ВИЧ-инфекции с летальным исходом / В. К. Веревщиков, В. М. Борзунов // Сиб. мед. журн. — 2008. — Т. 82, № 7. — С. 70–71.
2. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева [и др.]. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 448 с.
3. Инфекционные и паразитарные болезни у ВИЧ-позитивных лиц : учеб. пособие / А. К. Токмалаев, Г. М. Кожевникова, Т. Н. Ермак [и др.]. — М. : РУДН, 2012. — 281 с.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.9

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г. М. Хасанова, А. В. Тутельян, Д. А. Валишин

Изучена связь показателей клеточного иммунитета и микроэлементного статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Обследовано 135 больных среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось методом прямой иммунофлуоресценции с помощью проточного цитофлуориметра. Содержание микроэлементов (цинка, селена, алюминия, свинца, ртути, кадмия) проводили с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой. Выявили прямые корреляционные связи между Zn, Se и CD16⁺, 56⁺; между цинком и уровнем CD3⁺ и CD4⁺ и отрицательные корреляционные связи между Pb, Al, Cd и уровнем CD16⁺, 56⁺; концентрацией свинца, алюминия и уровнем CD3⁺ и CD4⁺, свидетельствующие об отрицательном влиянии изменений микроэлементного статуса при ГЛПС на показатели клеточного иммунитета.

В патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) иммунные механизмы занимают одно из ведущих мест. Данные об изменениях в клеточном звене иммунитета при ГЛПС противоречивы [2; 4]. Исследований особенностей взаимоотношений между иммунитетом и обеспеченностью микроэлементами у больных ГЛПС не проводили. Учитывая вышеизложенное, была поставлена **цель исследования** — изучить связь показателей клеточного иммунитета и микроэлементного статуса у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Материалы и методы. В исследование включили 135 больных, находившихся на стационарном лечении в МУ «Городская клиническая больница № 13» г. Уфы с серологически подтвержденным методом непрямых флуоресцирующих антител диагнозом ГЛПС, из них 109 мужчин (80,7 %) и 26 женщин (19,3 %). Возраст обследованных 18–55 лет (средний возраст $37,4 \pm 2,6$ года). Среднетяжелая форма выявлена у 73 больных (54,1 %), тяжелая — у 62 (45,9 %). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось методом прямой иммунофлуоресценции с помощью проточного цитофлуориметра «FACS Calibur» (фирма «Becton Dickinson», США) с помощью реагентов фирмы «Becton Dickin-

son» с характеристикой основных маркеров иммунокомпетентных клеток (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺, CD3⁺/HLA-DR, индекс CD4/8).

Параллельно с исследованием показателей иммунитета изучали содержание микроэлементов в плазме крови. Определяли концентрацию цинка, селена, алюминия, свинца, ртути, кадмия, стронция с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой (ICP-MS; Elan-9000, PerkinElmer, США).

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного статистического пакета программ Statistica 7.0 for Windows. Среднее значение M и ошибку среднего значения т вычисляли в Microsoft Excel. Степень взаимосвязи между признаками оценивали методом корреляционного анализа по Спирмену путем вычисления коэффициента корреляции (*r*). Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты. При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов было выявлено, что у больных среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС в период максимально выраженных клинических проявлений (олигурический) наблюдается уменьшение абсолютного числа Т-клеток (CD3⁺), субпопуляции хелперов/индукторов (CD4⁺) и иммунорегуляторного коэффициента по сравнению с контрольной группой и снижение числа субпопуляций натуральных киллеров (CD16⁺). В полиурическом периоде

© Хасанова Г. М., Тутельян А. В., Валишин Д. А., 2013

ГЛПС отмечается увеличение изучаемых субпопуляций лимфоцитов.

Изучение микроэлементного статуса у больных ГЛПС в олигурическом периоде выявило повышение концентрации токсич-

ных микроэлементов — алюминия, свинца, ртути, кадмия, стронция и снижение эссенциальных микроэлементов — цинка и селена, прямо коррелирующее с тяжестью течения болезни (таблица).

Таблица

Содержание микроэлементов в крови при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС ($M \pm m$)

Микроэлемент	Тяжесть заболевания	Период заболевания			Контроль
		лихорадочный	олигурический	полиурический	
Цинк, мг/л	Сред.	0,85 ± 0,06	0,62 ± 0,05*	0,70 ± 0,06*	0,89 ± 0,07
	Тяжел.	0,69 ± 0,04*	0,44 ± 0,03**	0,58 ± 0,04**	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	
Селен, мкг/л	Сред.	86,4 ± 7,1**	49,2 ± 3,5**	62,1 ± 5,3**	115,2 ± 9,1
	Тяжел.	64,3 ± 6,2**	32,5 ± 3,1**	48,2 ± 4,2**	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Алюминий, мкг/л	Сред.	3,9 ± 0,23**	6,93 ± 0,62**	4,74 ± 0,42**	0,9 ± 0,08
	Тяжел.	6,7 ± 0,56**	9,8 ± 0,82**	7,2 ± 0,64**	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Свинец, мг/л	Сред.	0,114 ± 0,01*	0,169 ± 0,015**	0,126 ± 0,01*	0,026 ± 0,002
	Тяжел.	0,234 ± 0,02**	0,265 ± 0,02**	0,179 ± 0,01**	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	
Кадмий, мкг/л	Сред.	0,073 ± 0,007*	0,095 ± 0,006*	0,054 ± 0,005*	0,02 ± 0,001
	Тяжел.	0,097 ± 0,009*	0,12 ± 0,01*	0,078 ± 0,007*	
	$P_{\text{сред-тяж}}$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

Примечание. * — достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе $p < 0,05$; ** — достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе $p < 0,01$.

При анализе корреляций между концентрацией микроэлементов и показателями иммунитета у больных среднетяжелой формой ГЛПС установлено следующее: между цинком и уровнем Т-лимфоцитов-хелперов существует прямая сильная связь ($r = +0,75$, $p < 0,05$); концентрация цинка находится в прямой связи с уровнем Т-лимфоцитов ($r = +0,73$, $p < 0,05$) и натуральных киллеров ($r = +0,64$, $p < 0,05$); выявлена прямая сильная связь между концентрацией селена и натуральными киллерами ($r = +0,71$, $p < 0,05$); между алюминием и уровнем Т-лимфоцитов определена отрицательная средняя связь ($r = -0,53$, $p < 0,05$); концентрация алюминия находится в отрицательной средней связи с уровнем Т-лимфоцитов-хелперов

($r = -0,57$, $p < 0,05$) и с уровнем натуральных киллеров ($r = -0,55$, $p < 0,05$); между кадмием и уровнем натуральных киллеров выявлена отрицательная сильная связь ($r = -0,71$, $p < 0,05$); уровень свинца находится в отрицательной средней связи с уровнем натуральных киллеров ($r = -0,67$, $p < 0,05$), уровнем Т-лимфоцитов ($r = -0,65$, $p < 0,05$) и с уровнем Т-лимфоцитов-хелперов ($r = -0,72$, $p < 0,05$). У больных тяжелой формой ГЛПС отмечалось усиление выявленных корреляционных связей, т. е. сильнее прослеживалось влияние нарушения микроэлементного баланса на показатели иммунитета.

Обсуждение. Снижение концентрации селена и цинка в разгар ГЛПС можно объяснить повышенным расходом данных

микроэлементов. У больных ГЛПС наблюдается усиление интенсивности процессов липопероксидации, что приводит к усиленному расходу антиоксидантных ферментов, например супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы, а цинк и селен входят в активные центры этих ферментов. По результатам нашего исследования выяснилось, что во всех стадиях ГЛПС, при любой форме заболевания между цинком и показателями $CD3^+$, $CD4^+$ существует сильная положительная корреляционная связь. Наши данные соглашаются с данными других исследований [1; 3]. Сильная положительная корреляционная связь между цинком и показателями основных субпопуляций лимфоцитов, возможно, связана с ферментативной ролью Zn в синтезе ДНК и делении клеток. Кроме того, тимулин (тимусный гормон), необходимый для созревания Т-лимфоцитов, является цинк-зависимым гормоном. Zn является мощным активатором Т-клеточного иммунитета. Он влияет на пролиферацию и некоторые функции Т-лимфоцитов.

Выраженный дефицит цинка видоизменяет характер распределения свинца между органами и тканями и определяет повышенный выход токсичных микроэлементов из паренхимы почек за счет конкурентных взаимодействий [3]. Накопление токсичных металлов в периоде олигурии при ГЛПС мож-

но объяснить также тем, что нарушается один из основных путей выделения микроэлементов — через почки. Высокие концентрации токсичных микроэлементов в сыворотке крови в олигурическом периоде ГЛПС отрицательно влияют на содержание Т-лимфоцитов и Т-хеллеров. Наши данные согласуются с данными M. S. Golub et al., которые в экспериментах на мышах, находящихся на искусственно обогащенной алюминием диете, выявили значительное снижение содержания Т-хеллеров и синтез Т-лимфоцитами ряда цитокинов, характерных для Th1-клеток [5].

Выводы

1. У больных ГЛПС в олигурическом периоде выявлено повышение концентрации токсичных микроэлементов — алюминия, свинца, ртути, кадмия, стронция и снижение уровня эссенциальных микроэлементов — цинка и селена, прямо коррелирующее с тяжестью течения болезни.

2. У больных ГЛПС выявлены прямые корреляционные связи между Zn, Se и $CD16^+$, 56^+ ; между цинком и уровнем $CD3^+$ и $CD4^+$ и отрицательные корреляционные связи между Pb, Al, Cd и уровнем $CD16^+$, 56^+ ; концентрацией свинца, алюминия и уровнем $CD3^+$ и $CD4^+$, свидетельствующие об отрицательном влиянии изменений микроэлементного статуса при ГЛПС на показатели клеточного иммунитета.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иммунная реактивность организма в условиях естественного дефицита цинка / Л. В. Ковальчук, В. Л. Сусликов, Л. М. Каракова [и др.] // Иммунология. — 2004. — № 6. — С. 336–339.
2. Курятникова Г. А. Показатели иммунитета и неспецифической резистентности у больных ГЛПС / Г. А. Курятникова, И. В. Лосева // Актуальные проблемы природно-очаговых инфекций. — Горький, 1988. — С. 125–129.
3. Роль нарушений микроэлементного гомеостаза в развитии тубулонтерстициального нефрита у детей / Т. П. Макарова, С. В. Малыцев, В. С. Валиев [и др.] // Педиатрия. — 2001. — № 6. — С. 23–26.
4. Huang C. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Relationship Between Pathogenesis and Cellular Immunity / C. Huang, B. Jin, M. Wang // J. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 169, № 4. — P. 868–870.
5. Influence of Dietary Aluminium on Cytokine Production by Mitogen-stimulated Spleen Cells from Swiss Webster Mice / M. S. Golub, P. T. Takeuchi, M. E. Gershvin [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. — 1993. — Vol. 15, № 5. — P. 605–610.

Поступила 07.12.2012.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

УДК 616.24-002.2

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЛТИАЗЕМА ЛАННАХЕР У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О. Н. Бурнашкина, Н. М. Селезнева, А. А. Котляров

В статье приводится оценка эффективности и безопасности терапии дилтиаземом ланнахер пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Рассматриваются переносимость физической нагрузки и вероятность выживаемости пациентов с ХОБЛ на фоне лечения данным препаратом. Установлено, что его включение в схему лечения снижает риск развития желудочковых нарушений ритма сердца, уменьшает количество наджелудочных экстрасистол и нормализует среднее давление в легочной артерии.

Введение. В современном обществе, по словам А. Г. Чучалина [10, с. 5], хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом, входит в ведущую группу хронических заболеваний; на их долю приходится более 30 % патологий человека среди всех других форм. По прогнозу до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но и войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. Увеличение смертности А. Г. Чучалин связывает с нарастанием эпидемии курения и изменением демографических показателей — ростом в популяции числа пожилых и старых людей. В то же время ожидается снижение уровня летальности от инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, туберкулеза. Помимо широкого распространения, чрезвычайно важной характеристикой ХОБЛ является ее неуклонно прогрессирующее и инвалидизирующее течение, что приносит социально-экономический ущерб, и не только самим больным, членам их семей, но и обществу в целом.

По литературным данным, сочетание ХОБЛ и АГ в среднем встречается в 35 %

случаев [3, с. 795]. Ранее считалось, что эти заболевания являются отдельными независимыми нозологическими формами, сопутствующими друг другу, и каждая патология, развивающаяся под действием различных факторов риска, является прерогативой различных областей медицинской практики. Однако на протяжении более 40 последних лет дискутируется вопрос о выделении симптоматической «пульмоногенной» АГ у пациентов с ХОБЛ [4, с. 672]. Впервые связь АГ с бронхобструктивным синдромом была отмечена Н. М. Мухарлямовым, который описывал подъемы АД после нарастания явлений бронхобструкции и наблюдал снижение цифр АД без применения гипотензивных препаратов на фоне купирования бронхоспазма и уменьшения явлений гипоксемии. Также в пользу «пульмоногенных» механизмов АГ у больных ХОБЛ свидетельствует развитие артериальной гипертонии через несколько лет после манифестации заболевания [4, с. 672].

Для терапии АГ в клинической группе пациентов с ХОБЛ препаратами выбора, безусловно, служат антагонисты кальция (АК), так как они являются не только вазо-, но и бронходилататорами [3, с. 795]. Бронходилатирующие свойства доказаны у фенилал-

© Бурнашкина О. Н., Селезнева Н. М., Котляров А. А., 2013

киламинов — верапамила и дигидропиридина, в меньшей степени это свойство присуще бензодиазепинам [8]. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции [2; 7]. Практическим оказалось применение АК в коррекции нарушений легочной гемодинамики у больных ХОБЛ с учетом вазодилатирующего воздействия, оказываемого ими на сосуды малого круга кровообращения. Особенно они эффективны при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии наиболее выражена [2]. Сокращение гладкой мускулатуры бронхов, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ — все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов [1, с. 39; 6, с. 1445]. Преимущества АК при лечении артериальной гипертонии у больных ХОБЛ заключаются не только в благоприятном воздействии на легочную гемодинамику с уменьшением легочной гипертонии и дисфункции правых отделов сердца, но и в наличии мембраностабилизирующих эффектов с релаксацией гладкой мускулатуры бронхов [1, с. 39].

Современными исследованиями показано, что легочная гипертензия уменьшается при использовании антагонистов кальция — дилтиазема в дозе 120–360 мг в сутки [9, с. 83], а также амлодипина малеата в дозе 10 мг в сутки [11, с. 173].

С целью достижения пульсурежающего эффекта при необходимости могут назначаться препараты группы верапамила (изоптин SR, феноптин) и дилтиазема. Верапамил не рекомендуется назначать из-за отрицательного инотропного эффекта. Выбор между нифедипином и дилтиаземом основывается на ЧСС в покое: дилтиазем рекомендуется назначать при ЧСС более 80 в минуту. Следует иметь в виду, что у пациентов с дисфункцией левого желудочка дилтиазем и нифедипин могут вызвать развитие недостаточности кровообращения и повысить смертность [5, с. 8].

Сочетание АГ и ХОБЛ накладывает известные ограничения как на выбор и комбинирование антигипертензивных средств, так и на тактику лечения бронхобструктивного синдрома. АК считаются препаратами выбора при лечении АГ на фоне ХОБЛ, поскольку, наряду со способностью расширять артерии большого круга, обладают свойствами

бронходилататоров, улучшая тем самым вентиляцию легких.

Основной целью настоящего исследования явилось изучение влияния дилтиазема ланнахер на эффективность и безопасность терапии у пациентов хронической обструктивной болезнью легких.

Задачи для выполнения поставленной цели:

1) исследовать влияние терапии дилтиаземом ланнахер на функцию сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких;

2) изучить переносимость физической нагрузки и вероятность выживаемости пациентов с ХОБЛ на фоне лечения дилтиаземом ланнахер.

Материал и методы исследования. Материалом для наших исследований послужили 46 больных ХОБЛ в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в 16-м отделении РКБ № 4 г. Саранска в 2010–2012 гг. Все пациенты были мужского пола. Это в очередной раз доказывает, что ХОБЛ является «привилегией» мужчин. Критериями отбора для исследования явились:

— наличие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка);

— ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 % от должного;

— усиление одышки;

— увеличение количества мокроты и усиление ее «гнойности»;

— согласие больного на участие в исследовании.

Таким образом, все пациенты отвечали критериям среднетяжелого течения ХОБЛ (2-я стадия) (GOLD, 2007).

В исследование не включались пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, принимающие глюкокортикоиды (ГКС) рег os, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострениями других хронических заболеваний.

Пациенты были разделены на 2 группы.

Пациенты I группы ($n = 34$) — группа контроля получали лечение согласно рекомендациям международных согласительных документов (GOLD, 2007): ГКС (дексаметазон в дозе 8 мг внутривенно № 10), метилксантини (теопек 0,3 г 2 раза в день), отхаркивающие средства (бромгексин 16 мг 3 раза в день рег os), беродуал в дозе 2 мл (1 мг фенотерола и 500 мкг интратропия бромида) через небулайзер PARI MASTER 4 раза в день. Для купирования симптомов заболевания по потребности применялся β_2 -агонист короткого действия сальбутамол или комби-

нированный препарат беродуал. С антибактериальной целью все пациенты получали амикacin по 500 мг 3 раза в день внутримышечно 7 дней.

Пациентам II группы ($n = 12$) — группа исследования дополнительно назначали дилтиазем ланнахер (производитель «Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ», Австрия) в дозе 180–360 мг/сут пер os в течение 14 дней.

Информированное согласие пациентов при проведении исследования было обязательным.

Результаты и обсуждение. В I группе наблюдались 34 пациента мужского пола, средний возраст составил 56 ± 3 года. Индекс курящего человека составил в этой группе 55 ± 9 пачек/лет. Профессиональные вредности в анамнезе (работали сварщиками, стекольщиками, кочегарами в течение 5–15 лет) имели 15 % наблюдавшихся пациентов. Средняя длительность заболевания в исследуемой группе составила 10 ± 4 года.

Во II группу были выделены 12 мужчин со средним возрастом 65 ± 5 лет. Индекс курильщика в этой группе составил 42 ± 9 пачек/лет. Указание на профессиональные вредности в анамнезе имели 17 % больных. Средняя длительность заболевания в этой группе составила 12 ± 3 года.

Нашиими исследованиями установлено, что у пациентов как I, так и II группы, несмотря на усиление одышки в teste с 6-минутной ходьбой (ТШХ), постнагрузочный показатель ее уровня по Боргу после лечения был достоверно ниже, чем аналогичный показатель до лечения ($p < 0,05$). К 14-му дню терапии отмечалась положительная динамика объема форсированного выдоха (ОФВ₁) и теста Тиффно (ТТ) у пациентов как I ($36,0 \pm 3,31$ и $60,66 \pm 5,37$ %), так и II группы ($39,3 \pm 7,2$ и $61,6 \pm 6,9$ %).

Большую предсказательную точность, чем ОФВ₁ и ТТ, имеет индекс BODE. На основании показателя данного индекса можно прогнозировать выживаемость пациентов с ХОБЛ. Индекс BODE у пациентов I группы на фоне традиционной 14-дневной терапии уменьшился, но статистически недостоверно и составил $5,67 \pm 0,53$ балла, вероятность 4-летней выживаемости увеличилась до $53,33 \pm 6,85$ % ($p > 0,05$). У пациентов II группы на фоне проводимой терапии наблюдали достоверное снижение индекса BODE с $7,8 \pm 0,36$ до $5,14 \pm 0,7$ балла ($p < 0,05$) и увеличение 4-летней выживаемости на 38,6 % ($p < 0,05$).

Динамика пройденной дистанции в ТШХ у пациентов в I и II группах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Пройденная дистанция в ТШХ на фоне лечения

Показатель	I группа		II группа	
	До лечения	Через 14 дней	До лечения	Через 14 дней
Пройденное расстояние, % от должного	43 ± 2	49 ± 5	43 ± 3	$57 \pm 1^*$

Примечание. * — достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

При сравнении расстояния, пройденного в течение 6 мин с должным показателем, выявили, что больные I группы прошли до лечения 43 ± 2 % от должной дистанции, а на фоне лечения — 49 ± 5 %; пациенты II группы — соответственно 43 ± 3 и 57 ± 1 %.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, у пациентов I группы на момент поступления были выявлены следующие нарушения ритма сердца (НРС): у 18 (53 %) пациентов наджелудочковая экстрасистола (НЖЭ), у 9 (26 %) — НЖЭ и желудочковая экстрасистола (ЖЭ), у 7 (21 %) — ЖЭ; наряду с вышеупомянутыми НРС у

10 больных (29 %) наблюдались эпизоды наджелудочковой тахикардии (НЖТ). К 14-му дню лечения у пациентов данной группы сохранялись все НРС, выявленные на момент поступления. Проводимая терапия достоверно не повлияла на их количество. Циркуляционный индекс на фоне терапии снизился на 4 % ($p > 0,05$), но оставался в пределах нормы.

Во II группе на момент поступления у 11 (92 %) больных наблюдались НРС по типу НЖЭ, у 1 (8 %) — ЖЭ. К 14-му дню лечения отмечали снижение максимальной ЧСС на 24 % ($p > 0,05$), минимальной — на 6 %

($p > 0,05$) и средней — на 7 % ($p > 0,05$). На фоне дополнительной терапии дилтиаземом ланнахер (180–360 мг/сут) выявлено достоверное уменьшение количества НЖЭ на 92 %, ЖЭ — на 97 %. У 3 пациентов (25 %) НРС по типу НЖЭ выявлены не были. Циркадный индекс до лечения был снижен и составлял $1,15 \pm 0,03$, а на фоне терапии он уменьшился на 9 % ($p > 0,05$).

По данным Эхо-КГ, у пациентов I группы через 14 дней лечения показатели внутрисердечной гемодинамики не изменились. У пациентов II группы конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ) увеличился на 16 % ($p > 0,05$), конечно-диастолический размер ЛЖ уменьшился на 0,5 % ($p > 0,05$), фракция выброса ЛЖ уменьшилась на 5 % ($p > 0,05$). Размеры правого желудочка и толщина его передней стенки уменьшились на 2 % ($p > 0,05$). Выявлено достоверное уменьшение Рра как в абсолютном, так и в относительном значениях — с $34,3 \pm 2,58$ до $27,6 \pm 2,07$ мм рт. ст. (на 20 %).

При проведении пульсоксиметрии у пациентов наблюдалось увеличение сатурации кислорода к 14-му дню проводимой терапии: в I группе — с $89,8 \pm 0,7$ до $90,33 \pm 0,56$ %

($p > 0,05$), во II группе — с $91,9 \pm 0,7$ до $94,3 \pm 0,5$ % ($p < 0,05$).

Одним из важных параметров течения ХОБЛ является потребность в β_2 -агонистах короткого действия в дневное и ночное время. Пациенты обеих групп на фоне лечения отмечали достоверное уменьшение потребности в β_2 -агонистах короткого действия как средствах скорой помощи в дневное и ночное время. Пациенты I группы реже пользовались сальбутамолом днем на 24 % ($p < 0,005$), ночью — на 31 % ($p < 0,05$), больные II группы — на 28 ($p < 0,005$) и 41 % ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Использование дилтиазема ланнахер в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ сопровождается достоверным повышением сатурации крови кислородом, уменьшением выраженности одышки по Боргу и увеличением пройденной дистанции в ТШХ, снижением потребности в β_2 -агонистах короткого действия в дневное и ночное время как средствах скорой помощи. Дилтиазем ланнахер повышает толерантность к физической нагрузке, тем самым улучшая качество жизни пациентов с ХОБЛ, и увеличивает вероятность 4-летней выживаемости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адашева Т. В. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция / Т. В. Адашева, И. В. Федорова, В. С. Задионченко // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. — 2008. — № 5. — С. 39–45.
2. Антагонисты кальция — доказанные эффекты и клинические преимущества / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, О. Ю. Демичева [и др.] // Remedium. — 2009. — № 12. — С. 39–45.
3. Артериальная гипертония и ХОБЛ-рациональный выбор терапии / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, М. В. Мациевич [и др.] // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 10. — С. 795–800.
4. Дворецкий Л. И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ / Л. И. Дворецкий // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 10. — С. 672–675.
5. Кароли Н. А. Легочная гипертензия и легочное сердце в клинической практике / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиницист. — 2007. — № 4. — С. 8.
6. Карпов Ю. А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение / Ю. А. Карпов // Рус. мед. журн. — 2008. — № 16 (21). — С. 1445–1457.
7. Крыжановский В. Л. Современные аспекты лечения легочной гипертензии и легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. Л. Крыжановский // Мед. новости. — 2005. — № 11. — С. 73–76.
8. Чазова И. Е. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких / И. Е. Чазова // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 59–65.
9. Чазова И. Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца / И. Е. Чазова // Рус. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 83–86.
10. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 5–14.
11. Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертонией / Н. А. Кароли, А. П. Ребров, А. А. Роцкина [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — № 6(2). — С. 173–178.

Поступила 07.12.2012.

АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ ПРИ НЕКОТОРЫХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Д. А. Анисимов, А. А. Дьячкова, Л. Н. Гончарова,
Н. Н. Сергутова

В статье отражены данные по обследованию и изучению артериальной ригидности у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой на различных стадиях заболевания. В результате обследования было выявлено увеличение артериальной ригидности при ХОБЛ независимо от обострения и ремиссии болезни. При среднетяжелой бронхиальной астме в fazu обострения наблюдается транзиторное повышение ригидности центральных и периферических артерий.

По современным представлениям, ригидность аорты и крупных артерий является неизменным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, прогностически даже более значимым, чем некоторые другие «классические» факторы кардиоваскулярного риска [4]. При хронических обструктивных заболеваниях органов дыхания, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма, создаются условия для кардиоваскулярных нарушений, и в частности для повышения ригидности артериального русла. При этом повышение ригидности сосудов может происходить в результате реализации универсальных механизмов (воспалительных, оксидативных, протеиназных и др.), приводящих к увеличению содержания в сосудистой стенке жестких дезорганизованных волокон взамен нормально функционирующих эластических элементов [5; 6]. Однако в литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные изучению механических свойств артерий при обструктивных заболеваниях легких [1–3; 7].

Целью данного **исследования** было изучение артериальной ригидности у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой на различных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 40 больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой, находившихся на лечении в аллергологическом отделении Мордовской республиканской клинической больницы. Согласно классификации GOLD [6] пациенты с ХОБЛ были разделены на 2 группы: первая группа – больные с I стадией болезни в количе-

стве 10 человек, вторая группа – больные со II стадией болезни в количестве 10 человек. По классификации GINA [5] пациенты с бронхиальной астмой были разделены на 2 группы: первая группа – больные бронхиальной астмой легкого персистирующего течения в количестве 10 человек, вторая группа – больные с бронхиальной астмой среднетяжелого течения в количестве 10 человек. Средний возраст больных бронхиальной астмой составил $34,7 \pm 13,7$ года. Средний возраст больных с ХОБЛ – $37,8 \pm 3,5$ года.

Также были проведены исследования основных параметров у 20 волонтеров без клинических и лабораторно-инструментальных признаков болезни. Возраст группы «условно здоровые» был сопоставим с возрастом больных бронхиальной астмой и ХОБЛ.

Все больные получали стандартную терапию, соответствующую тяжести заболевания. В исследование не включали больных с подтвержденными ИБС, АГ, дислипидемиями, застойной сердечной недостаточностью, почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. По данным ультразвукового исследования, у обследованных были исключены выраженные признаки атеросклероза аорты. Программа обследования, помимо традиционных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включала неинвазивную артериографию на артериографе «TensioClinic TL1» (фирма «TensioMed», Венгрия). Сатурация кислорода в крови, ЧСС определялись методом неинвазивной пульсоксиметрии при помощи прибора «Pulse Oximeter MD300C1».

© Анисимов Д. А., Дьячкова А. А., Гончарова Л. Н.,
Сергутова Н. Н., 2013

Оценка ригидности центральных артерий проводилась при анализе характеристик пульсовой волны, зарегистрированной методом неинвазивной артериографии. Изучали форму пульсовой кривой, ее амплитуду, длительность периода изгнания, время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте, величину артериального и пульсового давления, частоту сердечных сокращений. Определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость распространения пульсовой волны в аорте и индекс аугментации.

Результаты обрабатывались с использованием программы Statistica 6.0. Значения представлены в виде среднего арифметического плюс-минус стандартное отклонение ($M \pm m$). Для выявления связи между отдельными показателями применяли метод корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение. При анализе данных неинвазивной артериографии

установлено, что при ХОБЛ I и II степени увеличивается жесткость центральных артерий, проявляющаяся увеличением скорости распространения пульсовой волны по аорте, повышением индекса аугментации и относительных индексов коронарной перфузии. Так, в период обострения показатель СПВА был достоверно выше ($p > 0,05$), по сравнению с данными группы контроля. Увеличение артериальной ригидности носит устойчивый характер независимо от обострения и ремиссии болезни, что свидетельствует в пользу необратимости нарушения механических свойств сосудов и стойкого повышения уровня кардиоваскулярного риска. Соотношение ИПС/ИПД было смещено в сторону ИПС, что указывает на ухудшение условий коронарной перфузии. Уровень гипоксии в период обострения ХОБЛ II степени был достоверно выше, чем у лиц из группы «условно здоровые» (табл. 1).

Таблица 1

Основные показатели жесткости аорты у пациентов с ХОБЛ и лиц из группы «условно здоровые» по данным непрямой артериографии

Показатель	ХОБЛ I ст.	ХОБЛ II ст.	Условно здоровые
СПВА, м/с	$8,5 \pm 0,5$	$9,9 \pm 1,2^*$	$6,1 \pm 0,6$
	$6,8 \pm 0,4$	$8,2 \pm 1,8$	
ИА, %	$-25,1 \pm 4,3^*$	$-17,2 \pm 5,5^*$	$-41,0 \pm 4,5$
	$-39,2 \pm 5,2$	$-25,7 \pm 5,1^*$	
ИПС/ИПД	$0,962 \pm 0,07$	$0,964 \pm 0,15$	$0,860 \pm 0,15$
	$0,904 \pm 0,11$	$0,894 \pm 0,12$	
ИПИ, мс	$420,6 \pm 4,8$	$424,0 \pm 7,6$	$404,8 \pm 5,0$
	$414,9 \pm 4,6$	$414,0 \pm 8,0$	
Δ Сатурация	$93,4 \pm 1,3$	$87,8 \pm 2,3^*$	$96,6 \pm 0,9$
	$95,2 \pm 0,7$	$90,5 \pm 1,2$	

Примечания. СПВА — скорость пульсовой волны в аорте; ИА — индекс аугментации; ИПС — индекс площади систолической; ИПД — индекс площади диастолической; ИПИ — индекс площади изгнания. В верхней строке представлены показатели в период обострения, в нижней — в период ремиссии. * — достоверность различий при $p < 0,05$.

По данным нашего исследования, выраженность повышения жесткости аорты при обострении бронхиальной астмы нарастала параллельно тяжести заболевания (табл. 2).

Это указывает на возрастание кардиоваскулярного риска, оцениваемого по показателям артериальной ригидности, преимущественно в периоды обострения заболевания.

Таблица 2

Основные показатели жесткости аорты у пациентов с бронхиальной астмой и лиц из группы «условно здоровые» по данным непрямой артериографии

Показатель	Бронхиальная астма		Условно здоровые
	легкая персистирующая	средняя персистирующая	
СПВА, м/с	7,2 ± 0,4	9,3 ± 1,9*	6,1 ± 0,6
	6,0 ± 0,9	7,8 ± 1,3	
ИА, %	-35,05 ± 4,5	-28,1 ± 7,5 *	-41,0 ± 4,5
	-59,2 ± 7,9	-40,4 ± 7,8	
ИПС / ИПД	0,877 ± 0,02	0,892 ± 0,15	0,860 ± 0,15
	0,859 ± 0,06	0,868 ± 0,15	
ИПИ, мс	409,8 ± 5,0	411,74 ± 5,8	404,8 ± 5,0
	405,5 ± 4,3	405,1 ± 6,4	
ΔСатурация	93,4 ± 2,8	92,0 ± 3,7	96,6 ± 0,9
	95,2 ± 2,9	95,3 ± 2,1	

Примечание. В верхней строке представлены показатели в период обострения, в нижней — в период ремиссии. * — достоверность различий при $p < 0,05$.

При легкой персистирующей бронхиальной астме показатели артериальной ригидности были сопоставимы с показателями группы «условно здоровые», а у больных с ХОБЛ I степени СПВА и ИА были выше, хотя достоверность по большинству показателей $p > 0,05$.

При среднетяжелой бронхиальной астме в fazu обострения наблюдается транзиторное повышение ригидности центральных и периферических артерий, тесно связанное со степенью активации процессов перекисного окисления липидов и системного воспаления. Соотношение индексов коронарной перфузии ИПС / ИПД было смещено в сторону ИПС, свидетельствуя об ухудшении условий коронарной перфузии в этот период. При этом ригидность центральных сосудов у подавляющего большинства пациентов с бронхиальной астмой приближается к норме в период ремиссии, что свидетельствует о преобладающей роли в ее формировании функционального компонента, обусловленного воздействием на сосудистую систему патогенетических факторов основного заболевания.

В fazu ремиссии бронхиальной астмы механические свойства сосудов в большинстве случаев нормализуются. По данным эхокардиографии, у больных с данной пато-

логией в период обострения параллельно повышению жесткости аорты происходит увеличение жесткости миокарда левого желудочка, что также может способствовать возрастанию кардиоваскулярного риска у этой категории больных. Транзиторный характер повышения артериальной и миокардиальной ригидности при обострении бронхиальной астмы свидетельствует об отсутствии выраженного органического компонента в этот период.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при обострении бронхиальной астмы наблюдается снижение парциального напряжения кислорода в крови.

Выводы

1. При ХОБЛ наблюдается увеличение жесткости центральных артерий, проявляющееся увеличением скорости распространения пульсовой волны по аорте, повышением индекса аугментации и относительных индексов коронарной перфузии. Увеличение артериальной ригидности носит устойчивый характер независимо от обострения и ремиссии болезни, что свидетельствует о необратимости нарушения механических свойств сосудов и стойком повышении уровня кардиоваскулярного риска.

2. В отличие от ХОБЛ, при среднетяже-

лой бронхиальной астме в фазу обострения наблюдается транзиторное повышение ригидности центральных и периферических артерий. В фазу ремиссии механические свойства сосудов в большинстве случаев нормализуются.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Бродская Т. А.** Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение) : монография / Т. А. Бродская, Б. И. Гельцер, В. А. Невзорова. — Владивосток : Дальнаука, 2008. — 248 с.
2. **Невзорова В. А.** Транзиторное повышение артериальной ригидности в период обострения бронхиальной астмы // Сборник трудов 17-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. — Казань, 2007. — С. 102.
3. **Чучалин А. Г.** Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 5–14.
4. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot [et al.] // Stroke. — 2003. — Vol. 34 (5). — P. 1203–1206.
5. Global Initiative for Asthma. GINA. — Retrieved. — 2012. — 7 Feb.
6. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease : National Heart, Lung and Blood Institute / World Health Organization, 2007. — 96 p.
7. Higgins M. W. An Index of Risk for Obstructive Airways Disease / M. W. Higgins, J. B. Keller, M. Becker [et al.] // Rev. Respir. Dis. — 1982. — Vol. 25. — P. 144–151.

Поступила 07.12.2012.

УДК 616.211-002-022.8(470.345)

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ В МОРДОВИИ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

**Е. А. Волгушева, Н. А. Слугина, А. А. Усанова,
И. В. Бровкина**

Изучена распространенность аллергического ринита среди студентов ряда факультетов МГУ им. Н. П. Огарева и Медицинского института. Выявлено значительное число страдающих данной патологией, в том числе существенная доля с неустановленным диагнозом. Кроме того, выяснялись преобладающие клинические варианты и спектр сенсибилизаций. На примере группы анкетированных больных с диагностированным аллергическим ринитом продемонстрирована эффективность аллергенспецифической иммунотерапии.

Аллергический ринит (АР) является одной из глобальных проблем современной медицины, имеющей прогрессивно нарастающий характер. АР зафиксирован у 10–20 % населения Земли, однако в некоторых регио-

нах заболеваемость достигает 35 % и более. В регионах Российской Федерации распространенность АР колеблется в пределах 12–24 %. АР не только существенно сказывается на качестве жизни больных, но и является

© Волгушева Е. А., Слугина Н. А., Усанова А. А.,
Бровкина И. В., 2013

предвестником и предрасполагающим фактором развития более тяжелых, нередко инвалидизирующих заболеваний.

Целью нашей **работы** явились оценка распространенности АР в Мордовии, выявление его этиологических и клинических форм, эффективности специфических методов лечения.

Для осуществления цели мы произвели анализ отчетов по аллергологии лечебно-профилактических учреждений г. Саранска и районов РМ за 2011 г.; анкетирование 425 студентов по схеме, включающей информацию о клинических симптомах, сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам, триггерных факторах, сопутствующих аллергических заболеваниях, наследственной предрасположенности и ряде других критериев; анкетирование 25 пациентов с АР, получающих АСИТ, по схеме, включающей информацию о клинических вариантах АР, выявленной сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам, специфических методах лечения и профилактике.

В исследовании приняли участие 12 городских и 22 районные поликлиники Республики Мордовия.

Средняя распространенность АР по городу Саранску составила 4,96 на 1 000 чел. населения, средняя первичная заболеваемость — 1,35 на 1 000 чел. Наиболее высокие показатели распространенности АР среди населения, обслуживаемого МСЧ «Лисма» и Республиканской больницей № 1, самые низкие — в городских поликлиниках № 10, 14, 15.

Показатели распространенности АР наиболее высокие в Ардатовском, Атюрьевском, Лямбирском, Темниковском районах, самые низкие — в Атяшевском, Инсарском, Кадошкинском, Большелебезниковском.

Средняя распространенность заболевания по районам РМ составила 1,35 на 1 000 населения, средняя первичная заболеваемость — 0,55 на 1 000 чел. Полученные данные показывают, что выявляемость АР в 3 раза больше в городских ЛПУ, чем в сельских. Вероятно, это связано с отсутствием в районах специалистов — аллергологов и отоларингологов, а также низким уровнем знаний сельских жителей об этом заболевании.

С целью выявления реальной распространенности АР было проведено анкетирование 259 студентов Медицинского института и 166 студентов юридического, экономического, строительного, математического факультетов Мордовского университета в возрасте от 18 до 26 лет. По его результатам все студенты были разделены на группы. Обращает на

себя внимание, что среди обследованных лица с высокой вероятностью аллергического ринита составляли около 20 %, с проявлениями аллергического ринита — около 10 %, у 10 % анкетируемых наблюдалась комбинация аллергического ринита с другими аллергическими заболеваниями.

В группе с высокой вероятностью аллергического ринита данный диагноз не выставлен ни у одного из студентов Медицинского института, а у студентов других факультетов диагностирован в 10 % случаев. В группе с проявлениями аллергического ринита диагноз выставлен у 9 % студентов Медицинского института и у трети (29,4 %) студентов других факультетов. Среди студентов Медицинского института, страдающих комбинацией аллергического ринита с другими аллергическими заболеваниями, аллергический ринит выставлен у четверти опрошенных (25 %), среди студентов других факультетов — у 42 %.

Полученные данные отражают несвоевременную диагностику данного заболевания, кроме того, среди студентов других факультетов отмечается большая выявляемость АР по сравнению со студентами-медиками.

Во всех группах наблюдалось преобладание клинических форм «блокадников» над «чихальщиками», что соответствует данным мировой статистики и вызывает опасение, так как именно форма АР, сопровождающаяся симптомами блока, с наибольшей частотой ведет к осложнениям со стороны ЛОР-органов.

Также нами было оценено влияние отягощенной наследственности на аллергический характер ринита: выявлено увеличение количества лиц с аллергическими заболеваниями у родственников в группах с возрастанием вероятности АР, что соответствует патогенетическим особенностям аллергических заболеваний.

В исследуемых группах чаще всего встречалась предположительная сенсибилизация к пыльцевым и бытовым аллергенам, которая снижается в результате проведения элиминационных мероприятий или эффективно корректируется проведением АСИТ.

Заключительным этапом нашего исследования было проведение анкетирования пациентов, страдающих АР, получавших аллергенспецифическую иммунотерапию. Среднее время от появления симптомов до постановки диагноза АР составило 5 лет. У опрошенных наблюдалась сезонный, круглогодичный варианты АР, а также сочетание этих двух форм. Превалировала сенсибилизация к пыльцевым аллергенам (60 % случаев), у

12 % обследованных — к бытовым аллергенам и почти у трети пациентов — к 2 группам аллергенов и более. Данной группе пациентов проводилась АСИТ подкожным и сублингвальным способом с последующей оценкой динамики симптомов. Проведенный анализ доказал эффективность данного метода противоаллергического лечения, с помощью которого достигается снижение чувствительности пациента к причинно-значимым аллергенам. В среднем произошло улучшение состояния пациентов на 50 % в проявлениях назальных и на 36 % — неназальных симптомов.

Не вызывает сомнения, что элиминация аллергенов уменьшает выраженность проявлений АР. Так, гипоаллергенный быт был наложен у 80 % пациентов, гипоаллергенную диету соблюдают 76 %, удалены животные у 36 %, 12 % опрошенных в сезон цветения выезжают в другие климатические зоны.

Выводы

1. Выявлены низкая, неравномерная заболеваемость и первичная выявляемость АР по г. Саранску и районам Республики Мордовия, причем заболеваемость АР по РМ составила 2,53 на 1 000 чел., средняя распространенность по г. Саранску и районам РМ — соответственно 4,96 и 1,35 на 1 000 чел.

2. Более чем у 40 % из 425 проанкетированных студентов обнаружены симптомы АР, причем данный диагноз выставлен лишь у 3 % студентов Медицинского института и 7 % студентов других факультетов, включенных в исследование. Наблюдалось преобладание клинической формы «блокадников» над «чихальщиками».

Поступила 07.12.2012.

3. В группе больных АР отмечена несвоевременная диагностика заболевания: среднее время от появления симптомов до постановки диагноза составило 5 лет. Превалировала сенсибилизация к пыльцевым аллергенам в 60 % случаев; наиболее часто встречается сезонный АР (поллиноз).

4. Отмечена высокая эффективность проведения аллергенспецифической иммунотерапии сезонных и круглогодичных форм аллергического ринита: в среднем произошло улучшение состояния пациентов на 50 % в проявлениях назальных и на 36 % — неназальных симптомов.

Проведенное исследование позволило сформулировать практические рекомендации по мерам своевременной диагностики, лечения и профилактики АР.

1. Распространение информации среди населения (через средства массовой информации, беседы, лекции) о проявлениях, последствиях, возможностях диагностики, способах лечения аллергического ринита, что обеспечит своевременное обращение за медицинской помощью.

2. Необходимо проведение образовательных программ среди врачей первичного звена с целью ранней диагностики симптомов АР и назначения патогенетического лечения, своевременного направления пациентов к специалистам allergologam-immunologam и оториноларингологам.

3. Ориентировать врачей allergologov-immunologov на необходимость специфических методов лечения, так как они являются наиболее эффективными для снижения сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам.

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ СЕРДЕЧНОЙ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКУЮ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЮ

А. А. Мартынов, И. Н. Пиксин, А. В. Пигачев

Изучена заболеваемость желчнокаменной болезнью у больных пожилого и старческого возраста. Проанализированы в динамике изменения сопутствующей сердечной и бронхолегочной патологии у больных старше 65 лет после лапароскопической холецистэктомии. Выявлена необходимость индивидуального подхода к профилактике обострений и прогрессирования сопутствующей патологии в виде медикаментозной коррекции и разработки индивидуального комплекса мероприятий по реабилитации в послеоперационном периоде.

Актуальность. Согласно статистике желчнокаменной болезни (ЖКБ) наиболее часто страдают больные пожилого и старческого возраста. По распространенности среди населения ЖКБ уступает только атеросклерозу. Несмотря на существование методов консервативного лечения (лекарственный литолизис, экстракорпоральная литотрипсия радио- или ультразвуковыми волнами, контактное растворение и др.), хирургический метод остается ведущим. Только в США, где холецистолитиазом страдает 10–12 % населения, выполняется более 600 тыс. холецистэктомий в год [1, с. 224].

В последние десятилетия с развитием световолоконной оптики и компьютерных технологий основным хирургическим вмешательством при холециститах стала лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). Но данный метод обладает определенными недостатками, нежелательными для больных старшей возрастной группы (наложение карбоксиперитонеума, развитие иммунодепрессивных реакций в отдаленном послеоперационном периоде).

Хирургическому лечению ЖКБ у пациентов пожилого возраста посвящено значительное число работ, но большинство из этих исследований проводилось до широкого внедрения в хирургическую практику лапароскопической техники. Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что оценка результатов ЛХЭ у больных пожилого и старческого возраста представлена недостаточно, анализ лечения пациентов возрастной

группы от 65 лет и старше отдельно не проводился, а выводы основаны на средних данных по возрасту. В связи с этим изучение особенностей ЛХЭ и ее влияния на течение сопутствующей сердечной и бронхолегочной патологии у больных в возрасте старше 65 и в настоящее время актуально.

Цель работы заключается в анализе нарушений сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем у больных пожилого и старческого возраста, перенесших лапароскопическую холецистэктомию.

Для достижения цели работы поставлены следующие задачи.

1. Провести сравнительную оценку динамики заболеваемости холецистолитиазом у больных различных возрастных групп.

2. Осуществить анализ сопутствующей сердечной и бронхолегочной патологии у лиц старшей возрастной группы.

3. Оценить ближайшие и отдаленные послеоперационные результаты у больных старшей возрастной группы.

Материал и методы исследования. Проведен анализ лечения 525 больных с холецистолитиазом, прооперированных в первом хирургическом отделении ГБУЗ РМ «Рузаевская ЦРБ» с 2008 по 2012 г., в возрасте от 23 до 94 лет. Пациенты в возрасте старше 65 лет составили 97 (18,5 %) человек. Среди пациентов преобладали женщины – 483 (92,0 %), мужчин – 42 (8,0 %).

Все больные были разделены на две группы. Первая группа – больные в возрасте от 23 до 65 лет, которые составили группу

сравнения. Вторая группа — пациенты в возрасте от 65 до 94 лет.

При обследовании использовали общеклинические и специальные методы: УЗИ, ЭКГ, Эхо-КС, ЭФГДС, спирографию, консультации кардиолога, терапевта и других специалистов по показаниям. Проводили анкетирование больных по разработанной нами анкете.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что в течение последних 10 лет отмечается рост заболеваемости холецистолитиазом у больных всех возрастных групп. Повысилась обращаемость за медицинской помощью больных старшей возрастной группы по поводу осложненной ЖКБ.

Для сравнительной оценки заболеваемости холецистолитиазом пациентов различных возрастных групп проводилось анкетирование с последующим ультразвуковым исследованием внепеченочных желчных путей. В опросе приняли участие 630 человек, обратившихся в поликлинику по различным причинам. В результате выявлено, что женщины страдают холецистолитиазом в 6,32 раза чаще мужчин, в разных возрастных группах этот показатель существенно не изменялся. В первой возрастной группе (от 23 до 65 лет) заболеваемость ЖКБ составила 24,67 % (74 человека), во второй возрастной группе (от 65 лет и старше) — 37,58 % (124 человека).

Сопутствующая сердечная и бронхолегочная патология у обследованных больных обеих возрастных групп распределилась следующим образом: гипертоническая болезнь в первой возрастной группе выявлена у 44,81 % пациентов, во второй — у 71,13 % больных; нарушения ритма сердца зарегистрированы у 6,84 и у 18,56 % больных соответственно; ИБС — стенокардия напряжения диагностирована у 14,86 и у 24,74 % больных соответственно; хроническая бронхолегочная патология — у 4,95 и у 21,65 % больных.

В старшей возрастной группе сопутствующая сердечная и бронхолегочная патология, отягощающая операцию и послеоперационный период, не выявлена только у 6,19 % больных. В группе сравнения сопутствующая патология отсутствовала в 36,79 % случаев.

Произведена оценка ближайших и отдаленных послеоперационных результатов у больных старшей возрастной группы. Интраоперационно (давление карбоксиперитонеума 10–12 мм рт. ст.), согласно анализу наркозных карт, у пациентов старшей возрастной группы наблюдались эпизоды артериальной

гипертензии в 49,12 % случаев, потребовавшие введения ганглиоблокаторов. На госпитальном этапе у 20 больных (28,98 %) из всех пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью выявлено повышение артериального давления, потребовавшее коррекции проводимой лекарственной терапии. Из них 8 пациентам в течение первого года после операции была увеличена доза антигипертензивных средств или произведена смена препаратов лечащим врачом по поводу участившихся эпизодов артериальной гипертензии.

На госпитальном этапе из 18 (18,56 %) прооперированных больных, имеющих сопутствующую патологию в виде нарушений ритма сердца (постоянная форма фибрилляции предсердий, наджелудочковая экстрасистолия), у 3 (16,67 %) наблюдались пароксизмы тахисистолической формы фибрилляции предсердий, потребовавшие назначения или увеличения дозы антиаритмических средств. В течение года после операции ухудшения качества жизни у данной категории больных не выявлено.

Из 24 (24,74 %) больных, имеющих в сопутствующей патологии ИБС (стенокардию напряжения), у 14 (58,33 %) в раннем послеоперационном периоде отмечались приступы загрудинных болей и других эквивалентов «грудной жабы», потребовавшие экстренного назначения препаратов нитроглицерина краткого действия, а в дальнейшем этим же больным потребовалось увеличение дозы нитратов пролонгированного действия.

У 21 (21,65 %) больного с хронической бронхолегочной патологией в старшей возрастной группе в раннем послеоперационном периоде наблюдалось снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). У 6 пациентов (28,57 % от всех оперированных больных с хронической бронхолегочной патологией) снижение емкостных показателей субъективно проявлялось чувством нехватки воздуха, одышкой. Через 7 суток субъективные проявления исчезали. При проведении контрольного исследования через 1 месяц функция внешнего дыхания соответствовала дооперационным показателям.

Выводы. Анализируя полученные результаты, можно заключить, что применение ЛХЭ у пациентов старше 65 лет с сопутствующей сердечной и бронхолегочной патологией имеет определенные особенности как на госпитальном (от предоперационной подготовки, самой операции и до выписки), так и

на амбулаторном этапе. Часто возникает необходимость в дополнительной коррекции сопутствующей патологии, профилактике нежелательных, а часто фатальных нарушений функций основных органов и систем. Подоб-

ные больные требуют более тщательного динамического наблюдения, разработки индивидуальных программ реабилитации на госпитальном и амбулаторном уровнях оказания медицинской помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. **Федоров И. В.** Эндоскопическая хирургия / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, Л. Е. Славин. — М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. — 540 с.

Поступила 07.12.2012.

Организация здравоохранения

УДК 314.42

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ПОЛИКЛИНИКИ И СТАЦИОНАРА г. о. САРАНСК¹

**Е. А. Кочетовская, Д. С. Блинов, О. А. Смирнова,
Л. Ю. Ягодина, Ю. И. Качаева**

На основании медико-социологического исследования проанализированы частота и распространенность модифицируемых — субъективно обусловленных — элементов образа жизни, существенно влияющих на уровень здоровья и эффективность взаимодействия пациентов поликлиники и стационара. Показано, что курение, нерегулярное питание, гиподинамия преобладают среди указанной категории граждан. Пациенты несвоевременно обращаются за медицинской помощью, им свойственны низкая комплaintность и невысокая приверженность к профилактике заболеваний.

Рост заболеваемости и смертности, общее падение уровня жизни населения и ограниченность социально-экономических ресурсов поддержания здоровья побуждают искать пути выживания людей и прекращения депопуляции. Российские социологи рассматривают широкий круг поведенческих факторов, включая характер питания, досуга, употребление лекарств, вредные привычки, занятия физкультурой, трудовую деятельность и т. д. [1]. Именно эти факторы на сегодняшний

день и определяют фон современной патологии. Для выявления наиболее распространенных факторов риска образа жизни среди пациентов ЛПУ кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГУ им. Н. П. Огарева и было проведено настоящее исследование. Оно проводилось в стационарных и поликлинических учреждениях г. Саранска Республики Мордовия. Были опрошены 1 073 пациента стационара и 855 пациентов поликлиники (таблица).

Таблица

Пациенты исследуемых отделений стационара и поликлиники г. Саранска РМ

Отделение	Пациенты стационара	%	Пациенты поликлиники	%
Кардиология	242	22,6	194	22,7
Гастроэнтерология	216	20,1	161	18,8
Пульмонология	174	16,2	154	18,0
Неврология	187	17,4	149	17,4
Хирургия	254	23,7	197	23,1

© Кочетовская Е. А., Блинов Д. С., Смирнова О. А., Ягодина Л. Ю., Качаева Ю. И., 2013

¹ Исследование поддержано грантом РГНФ № 12-16-13006.

Наиболее частыми кардиологическими заболеваниями явились: хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца; болезнями пищеварительной системы — гастрит, язвенная болезнь желудка, панкреатит, холецистит, колит, желчнокаменная болезнь; болезни органов дыхания — бронхиальная астма, бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких; неврологические болезни — остеохондроз, головная боль, нейропатии, острые нарушения мозгового кровообращения (анкетирование проводилось у больных в стадии реабилитации), мигрень, преходящая ишемия головного мозга; хирургические болезни — острые травмы, варикозная болезнь нижних конечностей, аппендицит, грыжи, острый панкреатит, язва желудка и 12-перстной кишки. Диагнозы у больных уточнялись в стационаре по историям болезни, в поликлинике — по амбулаторным картам пациентов.

Возраст, пол, наследственность пациентов не относятся к модифицируемым факторам риска, таким как курение, употребление алкогольных напитков, неправильное, нерациональное питание, дефицит физической активности [2]. Но для более полной социальной характеристики мы изучили возрастной контингент больных в вышеперечисленных отделениях стационара и поликлиники. И в стационаре, и в поликлинике основную долю пациентов составили лица трудоспособного возраста — женщины моложе 55 лет и мужчины до 60 лет. Наиболее высокий процент пациентов трудоспособного возраста среди больных с хирургической патологией в обоих типах медицинских учреждений. Кроме того, большое количество социально активных граждан в кардиологическом отделении стационара, а в поликлинике — среди кардиологических и гастроэнтерологических больных.

Нерегулярное питание является доказанным многочисленными исследованиями фактором риска в возникновении и развитии таких заболеваний из вышеперечисленных, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, все заболевания пищеварительной системы (гастрит, холецистит, панкреатит, язвенная болезнь и др.), неврологические болезни — острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемия мозга [3]. Пациенты соответствующих отделений обязательно получают информацию от лечащего врача о коррекции питания как о необходимом элементе эффективного лечения. Тем не менее большинство из них признают несогласие своего рациона и регулярности

питания медицинским рекомендациям. Среди пациентов кардиологического стационара более половины питаются нерегулярно, в поликлинике чуть меньше половины — 13,8 и 10,6 % от всех опрошенных соответственно. В гастроэнтерологических отделениях, где питание играет ведущую роль в формировании большинства заболеваний, исключая наследственные, доля лиц, питающихся нерегулярно, составляет 3/4 от всех опрошенных (15,7 и 12,8 % соответственно). Наиболее благоприятной выглядит ситуация в отделениях хирургического профиля стационара и пациентов с хирургической патологией в поликлинике, хотя и там доля нерегулярно питающихся пациентов составляет почти третью часть (8,2 и 5,9 %).

Одна из наиболее распространенных вредных привычек — курение. Если рассматривать курение в контексте нашего исследования, наиболее значимым этот фактор является в развитии заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако, несмотря на это, каждый четвертый пациент с кардиологической патологией в стационаре курит, в отделениях пульмонологии — практически каждый второй (6,2 % из 16,2 %). Среди пациентов поликлиники с заболеваниями сердца и сосудов курит каждый пятый (4,1 %) и каждый пятый (4,9 %) среди больных с патологией органов дыхания, несмотря на наличие серьезных заболеваний, требующих отказа от курения.

К вредным привычкам, помимо курения, относится употребление алкоголя. Неоспоримо его негативное влияние в возникновении заболеваний нервной, пищеварительной систем, онкологических заболеваний, травм и отравлений [4].

Среди больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы каждый третий пациент стационара и поликлиники злоупотребляет алкогольными напитками (6,1 и 6,2 % соответственно), каждый третий в неврологическом стационаре (6,3 %) и четвертая часть пациентов поликлиники с заболеваниями нервной системы (4,4 %). Среди исследуемых с патологией органов дыхания в стационаре каждый третий (15,5 %) также употребляет алкоголь, включая пиво, 1 раз в неделю и чаще, в поликлинике доля респондентов несколько ниже — каждый четвертый пациент пульмонолога злоупотребляет алкоголем (4,3 %). Таким образом, наличие заболевания для ответивших утвердительно на вопрос анкеты не является препятствием и ограничением для употребления алкоголя, нет осознания его негативного влияния на течение и прогноз заболевания.

Налицо фактор гиподинамики у всех без исключения пациентов поликлиники и стационара. Среди больных с кардиологической патологией удельный вес пациентов с недостаточной физической активностью составляет почти 100 %, подобные же данные получены по группе пациентов гастроэнтерологического, пульмонологического стационара и пациентов с заболеваниями нервной системы в поликлинике. Наиболее физически активными, если можно это расценивать как наличие физических нагрузок, являются пациенты хирургического стационара и пациенты поликлиники с заболеваниями пищеварительной системы.

Проведя исследование основных модифицируемых факторов риска среди пациентов 5 отделений с наиболее распространенными социально значимыми заболеваниями, мы пришли к заключению, что их роль в образе жизни больных стационара и поликлиники лечебных учреждений г. Саранска очень велика. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией в стационаре присутствуют все корректируемые факторы риска — это и курение (5,1 из 22,6 %), и злоупотребление алкоголем (6,1 из 22,6 %), и недостаток физической активности (21,9 из 22,6%), и неправильное питание (13,8 из 22,6 %). Показатели распространенности этих факторов среди больных поликлиники отличаются не-

намного и тоже занимают значительное место. Среди пациентов гастроэнтерологического отделения в стационаре и пациентов с соответствующими заболеваниями в поликлинике большую роль играет фактор неправильного питания (15,7 из 20,1 % и 12,8 из 18,8 %) и злоупотребление алкоголем (6,7 из 20,1 % и 7,6 из 18,8 %). Для больных с заболеваниями органов дыхания наиболее распространенными являются такие факторы, как курение (6,2 из 16,2 % и 4,9 из 18,0 %), недостаточная физическая активность (16,0 из 16,2 % и 16,2 из 18,0 %). Среди больных с заболеваниями нервной системы распространены такие факторы, как нерегулярное питание (10,2 из 17,4 % и 6,2 из 17,4 %), дефицит физической активности (16,3 из 17,4 % и 16,9 из 17,4 %), употребление алкоголя 1 раз в неделю и чаще (6,3 из 17,4 % и 4,4 из 17,4 %). Больные хирургического профиля отметили превалирующую роль курения (7,1 из 23,7 % и 4,2 из 23,1 %), злоупотребления алкоголем (8,1 из 23,7 % и 6,9 из 23,1 %). В целом показатели распространенности факторов риска среди пациентов поликлиники несколько ниже, чем среди пациентов с аналогичными заболеваниями в стационаре. Кроме этого, для пациентов всех отделений обеих групп характерен довольно низкий уровень самооценки своего здоровья.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Решетников А. В. Медико-социологический мониторинг : руководство / А. В. Решетников. — М. : Медицина, 2003. — 1048 с.
2. Образ жизни и здоровье : монография / Н. Х. Амиров, А. В. Иванов, В. В. Васильев, Н. Х. Давлетова. — Пенза, 2005. — 354 с.
3. Проблемы питания населения России как фактор риска здоровью / В. М. Черепов, О. В. Соловьевская, М. П. Кузьбаева, А. А. Хмель // Здравоохранение РФ. — 2007. — № 1. — С. 46—49.
4. Разводовский Ю. Е. Алкоголь и смертность от язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Ю. Е. Разводовский // Здравоохранение РФ. — 2007. — № 1. — С. 52—54.

Поступила 07.12.2012.

ОЦЕНКА ОБРАЗА ЖИЗНИ УРОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ СТАТИСТИКИ

Е. А. Тулаева, В. Е. Рязанцев, Е. В. Рязанцев,
А. В. Черапкин, И. И. Антипкин, А. И. Ковайкин

Методом анонимного раздаточного анкетирования с помощью опросника SF-36 проанализировано качество жизни 81 респондента: 59 больных мочекаменной болезнью (основная группа) и 22 здоровых человека (контрольная группа) в возрасте от 18 до 65 лет. Доказано статистически значимое снижение качества жизни больных уролитиазом с преимущественным ухудшением физического компонента здоровья.

Актуальность. Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает второе место в структуре урологической заболеваемости в Российской Федерации [1], кроме того, абсолютное число зарегистрированных больных постоянно растет. Во всем мире, по прогнозам ученых, МКБ будет иметь дальнейшую тенденцию к росту в связи с существенными изменениями характера питания людей, увеличением числа неблагоприятных экологических и социальных факторов, оказывающих как прямое, так и опосредованное действие на организм человека [3].

В странах с высоким уровнем развития медицины широкое распространение получил один из новых критерии эффективности лечения — качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, — как интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [4].

Оценка связанного со здоровьем качества жизни больных МКБ позволяет осуществить мониторинг состояния пациента, а также помогает составить полную и объективную картину болезни. В настоящее время отдаётся предпочтение многомерному интегральному подходу к оценке качества жизни [2].

В исследованиях по оценке КЖ пациентов для получения научно обоснованных результатов необходимо соблюдение двух основных принципов доказательной медицины: правильное планирование исследования и грамотный статистический анализ [7]. Однако часто статистические методы при планировании и обработке результатов медико-биологического исследования не применяют-

ся вообще либо используются некорректно [5]. В научной литературе мало работ по определению качества жизни больных, страдающих МКБ.

Цель работы — оценить качество жизни больных мочекаменной болезнью с использованием опросника «Medical Outcomes Study Short Form-36» (MOS SF-36).

Материалы и методы исследования. Методом анонимного анкетирования обследовано 59 респондентов, составивших основную группу. Группа контроля представлена 22 пациентами, проходившими плановое обследование по линии военкомата. Все пациенты с МКБ были разделены на 2 группы: I группа — больные с впервые выявленным уролитиазом и почечной коликой, II группа — пациенты с обострением калькулезного пиелонефрита и рецидивирующими уролитиазом. В группы наблюдения были включены пациенты без тяжелой сопутствующей патологии. Место проведения анкетирования — урологическое отделение ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 3».

Для изучения качества жизни использован вид раздаточного анкетирования. Применилась русская валидизированная компания «Эвиденс — Клинико-фармакологические исследования» версия опросника «Medical Outcomes Study Short Form-36» — один из самых популярных неспецифических опросников по исследованию качества жизни. Это обусловлено тем, что опросник SF-36, являясь общим, позволяет оценивать КЖ респондентов с различными нозологиями и сравнивать этот показатель с таковым у здоровой популяции. Также он позволяет обследовать лица от 14 лет и старше, в отличие от большинства других опросников, для

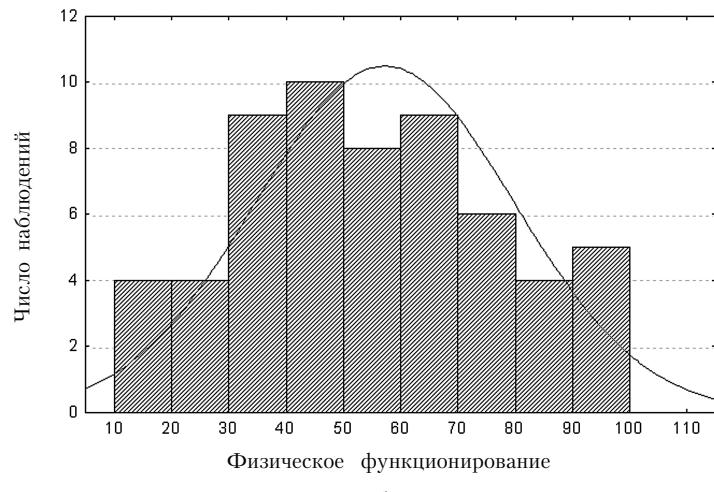
© Тулаева Е. А., Рязанцев В. Е., Рязанцев Е. В.,
Черапкин А. В., Антипкин И. И., Ковайкин А. И., 2013

которых минимальным возрастным порогом является 17 лет. Кроме того, SF-36, обладая достаточно высокой чувствительностью, является кратким и удобным в применении [6].

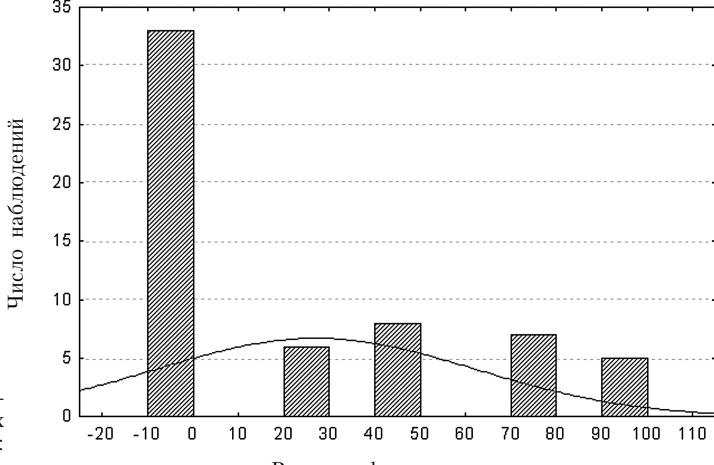
Опросник содержит 36 вопросов, которые группируются в 8 шкал, которые в свою очередь группируются в два показателя: физический и психологический компоненты здоровья. Результаты представляются в виде оценок в баллах по этим шкалам в диапазоне от 0 до 100, где более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

После подсчета полученных результатов по каждой шкале нами был получен массив данных, обработка которого проводилась с помощью профессиональной статистической программы StatSoft STATISTICA, version 6.

Первым этапом анализа количественных данных является анализ вида их распределения, что необходимо для выбора способа описания центральной тенденции, рассеяния значений признака и метода дальнейшего анализа данных. Необходимо установить, отобрана ли эта выборка из генеральной совокупности, в которой изучаемый признак имеет нормальное (Гауссово) распределение. Существует несколько способов оценки близости распределения данного признака к нормальному. Во-первых, это построение гистограмм распределения признака и установление соответствия их графику нормального распределения. В нашей работе проведен анализ распределения признака во всех полученных шкалах (рисунок).



a



б

Рис. Распределение признаков качества жизни больных мочекаменной болезнью:
а — физическое функционирование; *б* — ролевое функционирование

Таким образом, распределение полученных данных не соответствует нормальному распределению. Другим способом определения соответствия данных закону нормального распределения является вычисление коэффициента эксцесса и асимметрии. Для выборок, починяющихся данному закону, эти коэффициенты равны нулю. С помощью функции описательной статистики программы STATISTICA мы получили значения данных коэффициентов — они не равны нулю. Это также подтверждает то, что полученные данные не подчиняются закону нормального распределения.

Распределение признака, отличное от нормального, приводит к необходимости исполь-

зовать для его описания непараметрические критерии, а так как данные распределяются асимметрично, то для отображения центральных тенденций используются такие параметры, как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентили) или другой интерпроцентильный размах (например, 10-й и 90-й).

Результаты и их обсуждение. Возраст пациентов колебался от 18 до 65 лет. Среди анкетированных больных 53 % составили группу мужчин, 47 % — женщин; 86 % из них были трудоспособны.

Полученные данные достоверно указывают на низкий уровень всех показателей качества жизни у пациентов мочекаменной болезнью (таблица).

Таблица

Качество жизни больных мочекаменной болезнью

Показатель	Доверительный интервал -95 %	Доверительный интервал +95 %	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
Показатели КЖ					
ФФ	51,1	62,7	55,0	40,0	75,0
РФ	17,6	35,8	0,00	0,00	50,0
ФБ	27,3	39,4	22,0	20,0	41,0
ЗЦ	44,8	53,6	45,0	40,0	65,0
ЖЭ	41,2	51,1	45,0	35,0	55,0
СФ	51,7	62,6	50,0	50,0	62,5
РЭ	57,0	77,4	66,6	33,3	100,0
ПЗ	49,5	60,1	56,0	40,0	68,0
Суммарные показатели качества жизни больных МКБ					
ФКЗ	38,1	47,0	40,2	29,0	56,8
ПКЗ	51,0	58,7	53,9	45,0	61,5
Суммарные показатели качества жизни здоровых пациентов					
ФКЗ	82,2	88,2	85,8	83,7	87,6
ПКЗ	79,7	87,3	84,2	76,9	91,7

Примечание. ФФ — физическое функционирование; РФ — ролевая физическая шкала; ФБ — физическая боль; ЗЦ — здоровье в целом; ЖЭ — жизненная энергия; СФ — социальное функционирование; РЭ — ролевая эмоциональная шкала; ПЗ — психическое здоровье.

У обследуемых пациентов с МКБ наиболее низкие показатели качества жизни отмечаются по шкалам РФ и ФБ, что свидетельствует о том, что повседневная деятельность человека значительно ограничена его физическим состоянием и болью. Низкие значения получены и по шкале ЗЦ, что говорит о низкой оценке пациентами своего здоровья и перспектив лечения.

Анализируя физический суммарный компонент здоровья пациентов, можно предположить, что у половины больных данный показатель выше 40,2. Наиболее низкие его значения (менее 29) встречаются в 25 % случаев. Следует отметить, что высокие цифры (выше 56,8) исследуемого компонента выявлены также у 25 % респондентов. Сравнительная оценка с аналогичными показателя-

ми в контрольной группе показала их значительное уменьшение, что позволяет высказать предположение о снижении качества жизни пациентов с МКБ по сравнению с общей популяцией в основном за счет физического суммарного компонента здоровья.

Вывод. Для улучшения показателей качества жизни больных мочекаменной болезнью, изменения их поведенческих установок, более высокой оценки состояния здоровья и перспектив лечения требуется комплексное

решение проблемы, связанной с качеством жизни пациентов. Сюда входят вопросы всестороннего изучения качества жизни, индивидуальный подход к психологическим и социальным проблемам человека, возникшим в связи с заболеванием. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на изучение качества жизни пациентов мочекаменной болезнью в более широких аспектах с учетом эндемичности заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, Б. А. Бешлиев [и др.] // Эксперим. и клин. урология. — 2010. — № 1. — С. 4–11.
2. Губина О. И. Качество жизни: оценка и системный анализ / О. И. Губина, В. И. Евдокимов, И. Э. Есауленко. — Воронеж : ИСТОКИ, 2007. — 242 с.
3. Константинова О. В. Стандартизованный подход к ведению больных мочекаменной болезнью в амбулаторных условиях / О. В. Константинова, Э. К. Яненко, Р. М. Сафаров // Эксперим. и клин. урология. — 2011. — № 4. — С. 33–38.
4. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 320 с.
5. Новиков Д. А. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи) / Д. А. Новиков, В. В. Новоцадов. — Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2005. — 84 с.
6. Разработка общего инструментария для опросов о состоянии здоровья. — М. : Права человека, 2005. — 193 с.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Поступила 07.12.2012.

САМООЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КОМПЛАЕНС БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ

В. И. Давыдкин, А. П. Цыбусов

Установлена значимость социально-поведенческих факторов в самооценке уровня здоровья, качества жизни и комплаенса. Доказана тесная связь большинства поведенческих факторов с социальными условиями, не всегда контролируемая самими пациентами. Показана низкая значимость медицинской составляющей в самооценке качества жизни. Несмотря на высокий комплаенс, востребованность услуг первичного звена остается незначительной из-за недостатков в организации труда первичного звена. Сделан вывод о необходимости координации работы не только медицинских учреждений, но и общественных и социальных институтов. Принятие управлеченческих решений для повышения эффективности первичного звена здравоохранения необходимо осуществлять с учетом общественного мнения и должно носить комплексный характер, затрагивающий не только медицинскую составляющую качества жизни, но и зависимые аспекты социальной жизни общества.

Оценка качества жизни (КЖ) стала актуальной проблемой, имеющей высокую общественную и государственную значимость, являющейся одним из приоритетных направлений современной медицины, неотъемлемой частью комплексного анализа новых методов диагностики, лечения и профилактики [13].

Что такое «качество жизни»? По определению ВОЗ, «качество жизни» — это восприятие людьми своего положения в зависимости от культуральных особенностей и системы ценностей и в связи с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами. В этом определении уделяется внимание субъективной составляющей качества жизни.

Стоит подчеркнуть, что для каждой конкретной нозологии качество жизни оценивается по двум базовым составляющим: субъективной оценке пациентом своего благополучия и объективным (клиническим, лабораторным, инструментальным) результатам обследования [3]. Ослабление выраженности симптомов, повышение удовлетворенности, ощущение благополучия и комфорта — одни из важнейших результатов медицинской помощи с точки зрения как пациента, так и врача.

В исследованиях, посвященных поиску оптимальной стратегии лечения, особенно хронических заболеваний, КЖ применяется как надежный индикатор при оценке результатов лечения.

Результативность медицинского обслуживания во многом зависит и от уровня комплаенса, являющегося «терапевтическим ин-

струментом», обеспечивающим заинтересованность пациента в процессе лечения, что способствует точному выполнению врачебных рекомендаций и позволяет объективно судить об эффективности терапии. Комплаентность пациентов может значительно варьировать и влиять на эффективность фармакотерапии.

Традиционное медицинское заключение, сделанное врачом, не дает полной и объективной характеристики состояния больного, так как остается неизученным вопрос о влиянии на течение болезни условий труда, обстановки в семье, характера питания и, наконец, приверженности пациента к лечению, а также многих других социальных и поведенческих факторов [7; 12].

Эффективность диспансеризации напрямую зависит от отношения пациента к здоровью и самооценки уровня здоровья, качества жизни, медицинской информированности и других факторов [13]. Принятие эффективных программ оздоровления населения невозможно без соответствующих социологических исследований. Особое внимание придается значению поведенческих и социальных факторов в оценке состояния здоровья для принятия соответствующих решений и эффективности профилактических мероприятий и диспансеризации.

Показатель КЖ может быть использован в качестве основного при сравнении различных методов лечения и определении оптимальных лечебных программ с точки зрения их эффективности и стоимости. Объек-

тивная информация о КЖ дает реальную возможность для повышения эффективности лечения [2].

Цель данного исследования — изучение субъективной оценки качества жизни и комплаенса больных уролитиазом.

Материал и методы. В группу наблюдения вошли 100 пациентов, находившихся на стационарном лечении в урологических отделениях медицинских организаций г. Саранска. Все больные были разделены на 2 группы: в I группу вошли пациенты, поступившие в стационар с впервые выявленным уролитиазом и почечной коликой, во II группу — пациенты с обострением хронических осложнений мочекаменной болезни и рецидивирующим уролитиазом. В группы наблюдения были включены пациенты без тяжелой сопутствующей патологии. Кроме того, результаты оценивали по гендерному (женщины и мужчины) и возрастному (до 45 лет, 45—60 лет, свыше 60 лет) признакам.

Возраст пациентов колебался от 18 до 65 лет. Среди анкетированных больных было 53 % мужчин и 47 % женщин; 86 % из них были трудоспособного возраста, а 43 % — молодого возраста, 89,0 % — городские жители. Считаем, что в связи с преобладанием лиц трудоспособного возраста весьма важно выявление закономерностей в оценке качества жизни, принятии эффективных решений в сфере диспансеризации.

Для изучения социальных, поведенческих факторов самооценки здоровья, качества жизни использован вид раздаточного

анкетирования. Место проведения анкетирования было определено содержанием анкеты (урологические стационары г. Саранска). Анкета разработана на кафедре общественного здоровья на основе опросников по качеству жизни ВОЗКЖ-100, SF-36 и др. Анкета включала паспортные данные, преамбульно-инструктивный раздел как средство мотивации респондента на заполнение анкеты, формирования его установки на искренность ответов. Кроме того, в преамбуле указывались необходимость проведения опроса и важность полученных данных для последующего улучшения качества медицинского обслуживания.

Ввод, компьютерная математическая обработка полученного массива данных, графическая презентация результатов проводились с помощью пакетов профессиональных статистических программ MS Excel XP.

Результаты и их обсуждение. Самооценка качества жизни является ключевым показателем в оценке образа жизни и уровня своего здоровья. Установлено, что 16 % опрошенных качество жизни считают хорошим, а 67 % — удовлетворительным. Хорошее и удовлетворительное качество жизни отмечено у 90,1 % мужчин и 74,5 % женщин (табл. 1). Полученные данные согласуются со сведениями других авторов [4; 11], по которым установлено, что женщины склонны ниже оценивать свое здоровье, хотя и живут дольше. Мужчины же только в случае серьезных заболеваний принимают женскую модель поведения — начинают беспокоиться и заботиться о своем здоровье [5].

Таблица 1

Самооценка качества жизни в зависимости от пола и возраста, чел. (%)

Самооценка КЖ	До 45 лет		От 45 до 60 лет		Свыше 60 лет		Всего
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Хорошее	5 (21,8)	3 (15,0)	5 (22,7)	2 (9,5)	1 (12,5)	0	16
Удовлетворительное	17 (73,9)	14 (70,0)	15 (68,2)	12 (57,2)	5 (62,5)	4 (66,7)	67
Плохое	1 (4,3)	2 (10)	2 (9,1)	5 (23,8)	1 (12,5)	2 (33,3)	13
Очень плохое	0	1 (5,0)	0	2 (9,5)	1 (12,5)	0	4
Итого	23	20	22	21	8	6	100

Становится закономерным уточнение причин плохой и крайне плохой оценки качества жизни пациентами. Причинами плохой оценки качества жизни как у мужчин, так и у женщин стали впервые выявленная мочекаменная болезнь с почечной коликой и

рецидивирующий уролитиаз с обострением хронических осложнений (вторичный или обострение хронического пиелонефрита, хронической почечной недостаточности). Постоянная или интермиттирующая боль различной интенсивности, почечная колика (острая

боль в поясничной области или подреберье, возникающая после физического напряжения, ходьбы или обильного приема жидкости), сопровождающаяся тошнотой, рвотой, учащенным болезненным мочеиспусканием, парезом кишечника, задержкой стула, повышением АД, — эти проявления мочекаменной болезни не позволили пациентам оценить свое состояние как хорошее [9; 10].

Безусловно, заболевание, которое яви-

лось причиной госпитализации, не могло не сказаться на уровне самооценки качества жизни. В связи с этим проведен его анализ (табл. 2). Установлено, что в обеих группах женщины оценивают уровень качества жизни несколько ниже, чем мужчины. В целом хорошую оценку дали 20,7 % мужчин и 10,6 % женщин, плохую — соответственно 9,4 и 25,4 % (рис. 1) при практически равных социальных условиях.

Таблица 2

Зависимость оценки уровня качества жизни от остроты заболевания, чел. (%)

Самооценка КЖ	I группа		II группа		Всего		Итого
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Хорошее	7 (20,0)	5 (18,5)	4 (22,2)	0	11 (20,8)	5 (10,6)	16
Удовлетворительное	26 (74,3)	17 (70,0)	11 (61,1)	13 (65,0)	37 (69,8)	30 (63,8)	67
Плохое	2 (5,7)	4 (14,8)	2 (11,1)	5 (25,0)	4 (7,5)	9 (19,1)	13
Очень плохое	0	1 (3,7)	1 (5,6)	2 (10,0)	1 (1,9)	3 (6,4)	4
Итого	35	27	18	20	53	47	100

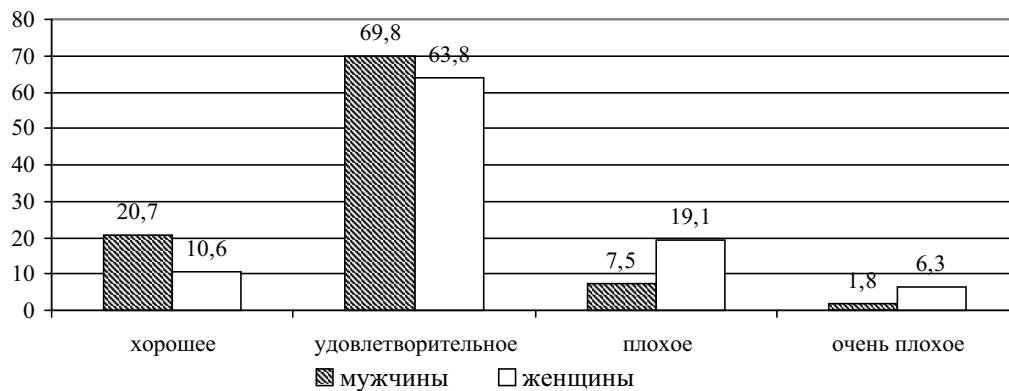


Рис. 1. Оценка уровня собственного здоровья больными мочекаменной болезнью, %

Образование, несомненно, важный фактор, связанный с культурой поведения в отношении к здоровью и стилю жизни [1]. Наличие высшего и/или среднего профессионального (технического) образования не показало ожидаемого эффекта (скорее всего, он должен был проявиться в общей выборке). Регрессионный анализ на основании полученных данных показал зависимость здоровья от образования в возрастной группе 45 лет и старше. Многие исследования под-

тверждают связь между образовательным уровнем и здоровьем. Он является устойчивым фактором при самооценке здоровья и в отношении проблем со здоровьем при контроле экономическими переменными (но не может устоять при контроле поведенческими), а также мощным стимулом в поддержании психического здоровья и косвенно влияет на здоровье физическое.

Оценка комплаенса пациентов с уролитиазом. Несмотря на невысокий, по данным

анкетирования, уровень значимости медицинского обслуживания в самооценке здоровья и качества жизни, нам представилось интересным изучить комплаенс пациентов урологического профиля. Важность изучения данной составляющей заключается в росте значимости профилактических медицинских мероприятий в повышении уровня жизни и улучшении здоровья пациентов, которым придается большое значение национальным проектом «Здоровье». Для медицинских учреждений основными профилактическими

мероприятиями в укреплении здоровья граждан являются диспансеризация и работа первичной амбулаторно-поликлинической сети [6]. От степени доверительного отношения пациентов зависит эффективность работы, проводимой поликлиническими учреждениями.

В этой связи для принятия соответствующих управлеченческих решений, программ оздоровления населения важно изучение отношения пациентов к врачам амбулаторной сети (табл. 3).

Таблица 3

Уровень доверительного отношения пациентов в зависимости от возраста, чел. (%)

Доверяют ли амбулаторному врачу	До 45 лет		От 45 до 60 лет		Свыше 60 лет		Всего
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Да	9 (39,1)	11 (55,0)	15 (68,2)	15 (71,5)	7 (87,5)	4 (66,7)	61
Нет	3 (13,0)	4 (20,0)	1 (4,5)	0	1 (12,5)	2 (33,3)	11
Не всегда	11 (47,8)	5 (25,0)	6 (27,3)	6 (28,5)	0	0	28
Итого	23 (100)	20 (100)	22 (100)	21 (100)	8 (100)	6 (100)	100

Установлено, что 61 % пациентов урологического профиля доверяют врачам поликлиники, причем с увеличением возраста степень доверительного отношения возрастает. Женщины чаще доверяют врачам, чем мужчины. Однако 60,8 % мужчин в возрасте до 45 лет не всегда доверяют поликлинической сети или не доверяют ей совсем. В связи с этим они крайне редко обращаются за медицинской помощью в поликлинику. Еще большая доля пациентов в возрасте от 45 до 60 лет обращаются в поликлинику лишь при тяжелом состоянии. По данным интернет-опроса, довольны работой поликлиники 0 %, «скорее да, чем нет» — 5,95 %, «скорее нет, чем да» — 33,33 %, не довольны — 42,85 % и не посещают поликлинику — 17,85 % (<http://socio.rin.ru/cgi-bin/article.pl?id=567>).

В связи с низким уровнем комплаенса пациентов молодого возраста требуется изменение работы поликлиники по усилению мотивации работающих молодых граждан с целью повышения эффективности диспансеризации [8]. В возрасте от 45 до 60 лет большинство больных, хотя и доверяют работе поликлиники, тем не менее редко обращаются за медицинской помощью (табл. 4). Это можно объяснить крайней загруженностью данной категории граждан на работе или в семье, а обращаемость в поликлинику связана лишь с крайней необходимостью. Эти данные указывают на тот факт, что эффективность диспансеризации и своевременной диагностики не может быть достигнута лишь желанием медицинского учреждения.

Таблица 4

Уровень обращаемости пациентов в зависимости от возраста, чел. (%)

Обращаются ли к врачу при ухудшении состояния	До 45 лет		От 45 до 60 лет		Свыше 60 лет		Всего
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Да	4 (17,4)	5 (25,0)	3 (13,6)	5 (23,8)	6 (75,0)	3 (50,0)	26
Крайне редко	12 (52,2)	6 (30,0)	8 (36,4)	3 (14,3)	1 (12,5)	0	30
Когда тяжелое состояние	7 (30,4)	9 (45,0)	11 (50,0)	13 (61,9)	1 (12,5)	3 (50,0)	44
Итого	23 (100)	20 (100)	22 (100)	21 (100)	8 (100)	6 (100)	100

Причина редкого обращения или обращения за помощью в крайней ситуации связана с определенными организационными неудобствами работы поликлиники (загруженность врачей, очереди на обследование, слабая материально-техническая база и т. д.). Именно с наличием определенных организа-

ционных причин связана низкая частота посещений врача: 31 % анкетированных болеют редко, 43 % хотя и часто болеют, но редко обращаются, а 10 % больных вообще не обращаются за помощью в амбулаторное звено (табл. 5).

Таблица 5

**Причины амбулаторных обращений больных уролитиазом
в зависимости от возраста, чел. (%)**

Причина амбулаторного обращения	До 45 лет		От 45 до 60 лет		Свыше 60 лет		Всего
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Когда заболевают (случается часто)	5 (21,7)	9 (45,0)	8 (36,4)	13 (61,9)	5 (62,5)	3 (50)	43
Когда заболевают (случается редко)	11 (47,8)	8 (40,0)	6 (27,3)	2 (9,5)	1 (12,5)	3 (50)	31
Профилактический осмотр или нужна медицинская справка	7 (30,4)	2 (10,0)	4 (18,2)	2 (9,5)	1 (12,5)	—	16
Давно уже не ходил к врачу	—	1 (5,0)	4 (18,1)	4 (19,1)	1 (12,5)	—	10
Итого	23 (100)	20 (100)	22 (100)	21 (100)	8 (100)	6 (100)	100

Тот факт, что 83 % пациентов принимают лекарственные препараты по совету или назначениям врача, но не обращаются в поликлинику, может свидетельствовать о том, что они прибегают к услугам других учреж-

дений (стационара) или смежных специалистов (табл. 6). При этом контроль за эффективностью медикаментозной терапии при отсутствии должного врачебного наблюдения снижает эффективность лечения.

Таблица 6

Источник медицинской информации об обоснованности приема лекарственных средств больными уролитиазом в зависимости от пола и возраста, чел. (%)

Принимают лекарства	До 45 лет		От 45 до 60 лет		Свыше 60 лет		Всего
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
По назначению врача	18 (78,3)	14 (70,0)	20 (91,0)	17 (81,0)	8 (100)	6 (100)	83
По совету друзей	—	—	—	1 (4,8)	—	—	1
По рекомендации работника аптеки	3 (13)	2 (10,0)	—	1 (4,8)	—	—	6
По своему усмотрению	2 (8,7)	4 (20,0)	2 (9,0)	2 (2,4)	—	—	10
Итого	23 (100)	20 (100)	22 (100)	21 (100)	8 (100)	6 (100)	100

Строго выполняют все назначения врача 53 % опрошенных (56,1 % мужчин и 43,9 % женщин), причем приверженность к лечению увеличивается с возрастом (в возрасте до 45 лет — 39,2 % мужчин и 45,0 % жен-

щин, а после 60 лет — 75,0 и 66,7 % соответственно). Стремятся частично следовать рекомендациям врача 33,0 % больных, а 12,0 % не всегда прислушиваются к советам и назначениям врача (табл. 7).

Таблица 7

Комплаенс по врачебным рекомендациям при уролитиазе в зависимости от пола и возраста, чел. (%)

Выполнение рекомендаций врача	До 45 лет		От 45 до 60 лет		Свыше 60 лет		Всего
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Строго следуют	9 (39,1)	9 (45,0)	17 (77,3)	8 (38,1)	6 (75,0)	4 (66,7)	53
Стараются выполнить хотя бы половину рекомендаций	7 (30,4)	9 (45,0)	3 (13,6)	10 (47,6)	2 (25,0)	2 (33,3)	33
Не всегда следуют рекомендациям врача	6 (26,1)	2 (10,0)	1 (4,5)	3 (14,3)	—	—	12
Никогда не выполняют назначения врача	1 (4,4)	—	1 (4,5)	—	—	—	2
Итого	23 (100)	20 (100)	22 (100)	21 (100)	8 (100)	6 (100)	100

Поступили в стационар в порядке самообращения в связи с почечной коликой или обострением хронического пиелонефрита 22 % больных, бригадой скорой помощи достав-

лены 39 %, такое же количество госпитализировано по направлению из поликлиники (табл. 8).

Таблица 8

Порядок госпитализации пациентов в зависимости от возраста, чел. (%)

Госпитализация в стационар	До 45 лет		От 45 до 60 лет		Свыше 60 лет		Всего
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Обратились сами	17,4	30,0	22,7	14,3	25,0	33,3	22
Поступили по скорой помощи	21,7	45,0	31,8	47,6	50,0	66,7	39
Направлены поликлиникой	60,9	25,0	45,5	38,1	25,0	—	39

Анализируя сроки поступления пациентов в стационар, мы установили, что преобладающее число (71,7 %) больных уролитиазом мужчин госпитализируются в более поздние сроки, чем женщины (59,6 %) (рис. 2). Причина поздней доставки пациентов объясняется нежеланием ухудшения отношений с работодателями, невозможностью

своевременного обращения за медицинской помощью ввиду крайней занятости на работе, а также некоторыми психологическими особенностями, присущими больным мужчинам (преувеличение уровня своего здоровья, нежелание обращаться в поликлинику и низкий комплаенс лиц до 45 лет).

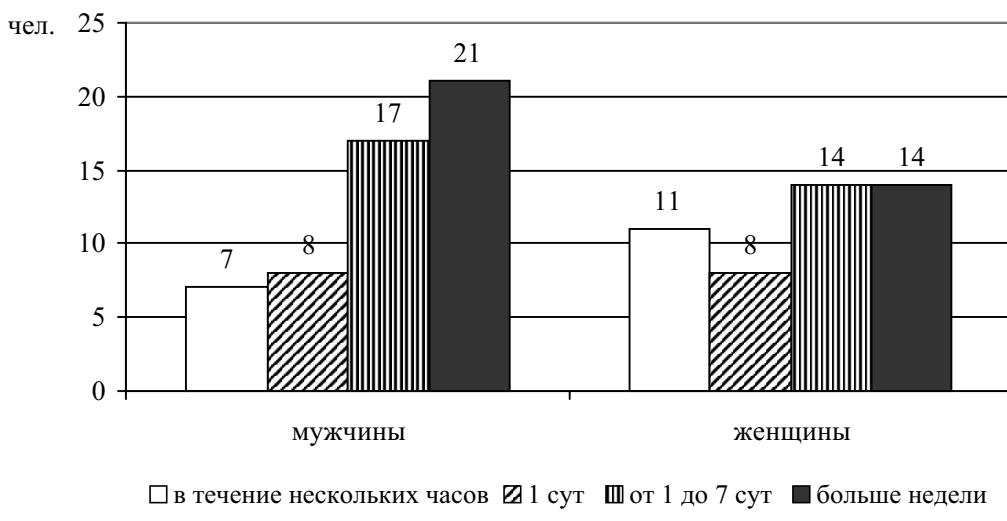


Рис. 2. Сроки поступления в стационар пациентов с уролитиазом

Лиц женского пола отличает большее внимание к состоянию своего здоровья, своевременность обращения за квалифицированной помощью (40,4 %), а также большая частота обращения в поликлинику при ухудшении здоровья. Однако случаи поздней доставки на стационарное лечение (59,6 %) приходятся на трудоспособный возраст, что объясняется заботой о семье, занятостью на работе.

Подтверждением достаточного уровня комплаенса является то, что необходимость обращения в поликлинику при заболевании

признаются 62,3 % мужчин и 66,0 % женщин (рис. 3). Однако 28,3 % мужчин и 25,5 % женщин считают возможным обратиться за медицинской помощью исключительно к знакомому врачу или в аптеку либо вообще никуда не обращаются. Причину негативного отношения к обращению в медицинское учреждение респонденты уточнять не стали. Следует предположить, что данная категория пациентов не желает сталкиваться с организационными неудобствами в работе амбулаторных учреждений.

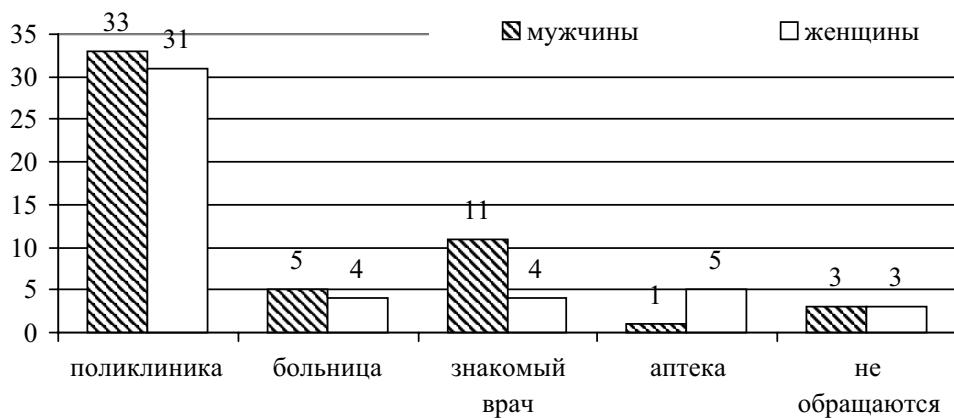


Рис. 3. Выбор варианта медицинской помощи пациентами, чел.

Комплаенс пациентов во многом оценивается по эффективности диспансеризации, ведущим показателем которой (в исследуемом контингенте) считается охват ежегодными осмотрами. Для оценки полноты охвата диспансеризацией респондентов проанализирована частота прохождения ежегодного флюорографического и электрокардиографического обследований (входящих в обязательный минимум диспансеризации). Установлено, что один раз в год флюорографию и ЭКГ проходят 84 и 61 %, а реже одного раза в год — 16 и 39 % обследуемых мужчин и женщин соответственно. Тем не менее, несмотря на достаточно хороший уровень диспансеризации, лишь 26 % опрошенных при ухудшении самочувствия сразу обращаются к врачу, 30 % так поступают редко, а 44 % — лишь в крайне тяжелых случаях. Можно выделить два основных социально-поведенческих фактора: неявка на повторный прием и отказ пациента от проведения диагностических исследований. Это происходит из-за несовершенства системы работы в поликлиниках (многочасовые очереди к врачам-специалистам и многодневные очереди на отдельные диагностические методы исследования, неудобный график работы и др.). Полученные данные свидетельствуют также о том, что хотя большинство больных проходят диспансеризацию в установленные сроки, но обращаемость за амбулаторной меди-

цинской помощью в связи с имеющимся заболеванием низкая. Об этом говорят сроки госпитализации пациентов с уролитиазом.

Такие результаты могут быть обусловлены и тем, что большинство из опрошенных больных МКБ не считают медицинское обслуживание фактором, существенно влияющим на их здоровье. Однако, несмотря на мнение о низкой зависимости уровня здоровья от медицинского обслуживания, абсолютное большинство больных (68 %) доверяют научно обоснованным методам лечения, народные методы предпочитают 29 %, у восточной медицины 2 % сторонников, а 1 % не доверяют никаким методам оздоровления организма.

Таким образом, полученные по итогам анкетирования результаты показывают, что медицинскому обслуживанию в сохранении уровня здоровья и качества жизни респондентами отводится небольшое место. Установлено, что низкая степень доверия населения амбулаторному обслуживанию в большей степени зависит не от качества работы медицинского персонала, а в целом от недостаточно эффективной организации труда первичного звена. Этот факт указывает на необходимость принятия соответствующих управлеченческих решений с целью повышения эффективности деятельности амбулаторно-поликлинических медицинских организаций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Назарова И. Б. Здоровье российского населения: факторы и характеристики (90-е годы) / И. Б. Назарова // Здравоохранение. — 2003. — № 5. — С. 59—71.
2. Назарова И. Б. Стили поведения пациентов во время заболевания / И. Б. Назарова // Здравоохранение. — 1999. — № 12. — С. 159—167.
3. Назарова И. Б. Субъективные и объективные оценки здоровья населения / И. Б. Назарова // Социол. журн. — 1998. — № 3/4. — С. 246—249.
4. Неравенство и смертность в России / под ред. В. Школьникова, Е. Андреева, Т. Малеевой. — М. : Миг, 2000. — С. 76—83.
5. Нефрология : рук. для врачей / под ред. И. Е. Тареевой. — М. : Мысль, 2000. — С. 167—185.
6. Панкратьева Н. В. Здоровье — социальная ценность: Вопросы и ответы / Н. В. Панкратьева, В. Ф. Попов, Ю. В. Шиленко. — М. : Мысль, 1989. — С. 236.
7. Решетников А. В. Социология медицины (введение в научную дисциплину) : руководство / А. В. Решетников. — М. : Медицина, 2002. — С. 101—567.
8. Серенко А. Ф. Основы организации поликлинической помощи населению / А. Ф. Серенко, В. В. Ермаков, Б. Д. Петраков. — М. : Книга, 1982. — С. 17—25.
9. Тареев Е. М. Клиническая нефрология / Е. М Тареев. — М. : Медицина, 1983. — Т. 1. — С. 123—149.
10. Тиктинский О. Л. Уролитиаз / О. Л. Тиктинский. — Л. : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1980. — С. 180—192.
11. Хорни К. Женская психология / К. Хорни. — СПб. : Вост.-Европ. ин-т психоанализа, 1993. — С. 24—33.

12. **Adda J.** Socio-economic Status and Health Causality / J. Adda, T. Chandola, M. Marmot // J. of Econometrics Pathways. — 2002.
13. **Sguier R.W.** A Model of Empathic Understanding and Adherence to Treatment Regimen in Practitioner – Patient Relationship / R. W. Sguier // Soc. Set. Med. — 1990. — Vol. 30 — P. 325–339.

Поступила 07.12.2012.

Сведения об авторах

Айрапетов Д. Ю., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов.

Акашев Руслан Владимирович, аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Алферина Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Альмяшева Римма Захаровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Амплеева Нина Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Анисимов Дмитрий Александрович, клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Антипкин Илья Иванович, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Антипова Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Артемьева Ольга Витальевна, кандидат медицинских наук, врач-терапевт Медицинского центра г. Уtrecht (Нидерланды).

Аширова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, главный врач ГАУЗ РМ «Республиканский врачебно-физкультурный диспансер».

Байтяков Артем Евгеньевич, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Балашов Алексей Владимирович, ассистент кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Балашов Владимир Павлович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой цитологии, гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Балыкова Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Блиннов Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Блиннова Екатерина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Богдашкин Павел Михайлович, клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Бойнова Ирина Владиславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и психиатрии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Болванович Александр Евгеньевич, доцент кафедры общей хирургии им. Н. И. Атласова ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Бровкина Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Буриашкина Олеся Николаевна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Буянова Н. В., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов.

Бякин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Бякина Анастасия Сергеевна, студентка V курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Валишин Дамир Асхатович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», главный инфекционист МЗ РБ.

Василькина Ольга Владимировна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Вашуркина Ирина Михайловна, ассистент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Вильдяева Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Власов Игорь Сергеевич, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Власов Павел Алексеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Власова Регина Петровна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Волгушева Елена Александровна, врач-интерн кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Ганченкова Валентина Серафимовна, заместитель главного врача ГАУЗ РМ «Мордовский республиканский врачебно-физкультурный диспансер».

Герасименко Алексей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии, директор МРКПЦ.

Герасименко Ирина Валериевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Гончаров Евгений Юрьевич, аспирант кафедры общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Гончарова Людмила Никитична, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Горячева Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Гуранова Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Гусельникова Анна Осиповна, врач ЗАО «Базовый санаторий имени М. В. Ломоносова» (г. Геленджик).

Давыдкин Василий Иванович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Дегаева Татьяна Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Джафаров Руслан Идрисович, клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Дудников Вячеслав Федорович, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Дьячкова Анна Альбертовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Евстифеев Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Еремина Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Жаров Александр Николаевич, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Зайкина Евгения Викторовна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Зауралов Олег Евгеньевич, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Зауралова Наталья Михайловна, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Зеленцов Павел Викторович, аспирант кафедры нервных болезней и психиатрии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Зверева Светлана Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Зорькина Ангелина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и функциональной диагностики ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Игнатьева Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и психиатрии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Ионичева Л. В., ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Исаева Ирина Александровна, аспирант кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Кабаева Галина Николаевна, магистрант кафедры биохимии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Карпушкина Полина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Качаева Юлия Ивановна, аспирант кафедры общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Кемайкин Сергей Павлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Киселева Д. Д., ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Ковайкин Артем Иванович, студент IV курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Козлова Людмила Серафимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Кокорева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лечебной физкультуры ГАУЗ РМ «Республиканский врачебно-физкультурный диспансер».

Кормишкин Александр Евгеньевич, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Коротина Инна Федоровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Котляров Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Кочетовская Елена Александровна, аспирант кафедры общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Кравченко Ирина Эдуардовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», главный внештатный специалист по инфекционным болезням МЗ РТ.

Куданкин Родион Михайлович, аспирант кафедры хирургии Пермской государственной медицинской академии.

Кузнецов Дмитрий Владимирович, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Кузьмичева Лидия Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Кулаев Михаил Тимофеевич, кандидат медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Куличкова Марина Александровна, клинический ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Курганов Николай Александрович, студент V курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Курмышева Татьяна Викторовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры цитологии, гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Левина Ольга Федоровна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Лемкина Елена Александровна, клинический ординатор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Лещанкина Нина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Липатова Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Литюшкина Марина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Логинов Михаил Александрович, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Ляличкина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Лингузова Мария Владимировна, врач-кардиолог терапевтического отделения Шахтинской ЦРБ.

Малкина Наталья Владимировна, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Мартынов Алексей Александрович, аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Моисеева И. Я., ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Морозов Николай Трофимович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Московченко Александр Сергеевич, клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Назарова Ирина Сергеевна, аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Никишин С. А., ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Ордиянц И. М., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов.

Осман Исмаил Эльзейн Хайфаа, студент VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Павелкин Алексей Геннадьевич, аспирант кафедры общей хирургии им. Н. И. Арясова ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Павелкин Геннадий Александрович, заведующий отделением гнойной хирургии ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница».

Пигачев Андрей Вениаминович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Пиксайкина Ольга Анатольевна, аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Пиксин Иван Никифорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Плигузов Сергей Алексеевич, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Плотникова Надежда Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Попова Ольга Юрьевна, заместитель генерального директора по медицинской части ЗАО «Базовый санаторий им. М. В. Ломоносова» (г. Геленджик).

Постнов Антон Ювенальевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Лаборатории молекулярной генетики Российского кардиологического научно-производственного комплекса.

Пужаева Екатерина Анатольевна, врач-эндокринолог ГБУЗ РМ «Республиканская больница № 1».

Радайкина Ольга Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Руненков Александр Александрович, клинический ординатор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Рыбкина Ольга Алексеевна, аспирант кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Рябова Елена Анатольевна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Рязанцев Владимир Евгеньевич, ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Рязанцев Евгений Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Рязанцева Диана Евгеньевна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Савельева Наталья Валерьевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Салагаев Геннадий Игоревич, студент VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Сапарева Елена Васильевна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Саранцева Елизавета Игоревна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Сегутова Наталья Петровна, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Селезнева Наталья Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Слугина Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Смирнова Оксана Александровна, ассистент кафедры общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Созаева Тамара Алексеевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Спиринова Мария Александровна, аспирант кафедры нервных болезней и психиатрии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Строкова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Суслов Андрей Владимирович, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Табачков Сергей Дмитриевич, аспирант кафедры поликлинической терапии и функциональной диагностики ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Тимошкин Сергей Павлович, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Тиркин Герман Федорович, кандидат медицинских наук, врач-кардиохирург кардиологического отделения ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4».

Тужилкина Светлана Валентиновна, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Тулаева Елена Александровна, клинический ординатор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Тумаева Татьяна Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующий отделением функциональной диагностики ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр».

Турыгина Светлана Александровна, доцент кафедры гистологии Российского государственного медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Тутельян Алексей Викторович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций и эпидемиологического надзора ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва).

Усанова Анна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Ускова Юлия Геннадьевна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Фазлова Ирина Хакимовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Федоткина Людмила Константиновна, кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Фоминова Галина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Хасanova Гузель Миргасимовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет».

Хоронеко Светлана Евгеньевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Цыбусов Алексей Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Цыганова Надежда Андреевна, студентка VI курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Чапчаев Николай Алексеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Черапкин Александр Владимирович, аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Чернова Ольга Викторовна, студентка V курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Чистяков Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии им. профессора Н. И. Атласова ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Шибанова Ирина Сергеевна, клинический ординатор кафедры поликлинической терапии и функциональной диагностики ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Шибитов Владислав Александрович, докторант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Шумкин Валерий Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и функциональной диагностики ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва», заведующий отделением функциональной диагностики ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4».

Экомаскин Сергей Владимирович, студент III курса Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Ягодина Лариса Юрьевна, аспирант кафедры общественного здоровья, организации здравоохранения и фармации ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Ямашкина Екатерина Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и функциональной диагностики ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарёва».

Яснецов Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела фармакологии ОАО «ВНИЦ БАВ» (г. Москва).

